

**Die Wirkung einer Cyclooxygenasehemmung  
auf die Oxygenierung während der  
Ein-Lungen-Ventilation**

**Dissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
doctor medicinae (Dr. med.)**

**vorgelegt dem Rat der medizinischen Fakultät  
der Friedrich-Schiller-Universität Jena**

**von  
Dietmar Schuffert  
geboren am 22.12.1963  
in Kronstadt (Brasov)**

**Gutachter:**

1. ....
2. ....
3. ....

**Tag der öffentlichen Verteidigung:** .....

## Abkürzungen

• AF	Atemfrequenz (in Anzahl pro Minute)
• AMV	Atemminutenvolumen (in Liter pro Minute)
• ASA	Risikoklassifikation nach der American Society of Anesthesiology
• AZV	Atemzugvolumen (in ml)
• BE	base excess
• BGA	Blutgasanalyse
• ° C	Grad Celcius
• Ch	Charrière-Skala
• CO <sub>2</sub>	chemisches Symbol für Kohlendioxid
• COX	Cyclooxygenase
• DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anaesthesie und Intensivmedizin
• DLT	Doppellumentubus
• EDTA	ethylene diamine tetraacetic acid (Äthylendiamintetraessigsäure)
• EIA	Enzymimmunoassay
• EKG	Elektrokardiogramm
• ELV	Ein-Lungen-Ventilation
• etCO <sub>2</sub>	expiratorischer Kohlendioxidgehalt (in mmHg)
• F <sub>I</sub> O <sub>2</sub>	inspiratorische Sauerstoffkonzentration (in Volumen %)
• FOB	fiberoptische Bronchoskopie
• FRC	funktionelle Residualkapazität
• H <sub>2</sub> O	chemisches Symbol für Wasser
• H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	chemisches Symbol für Wasserstoffperoxid
• Hb	Hämoglobinwert (in mmol / L)
• HF	Herzfrequenz (in Schläge pro Minute)
• Hg	chemisches Symbol für Quecksilber
• HPV	Hypoxisch pulmonale Vasokonstriktion
• HZV	Herz-Zeit-Volumen
• I:E	Verhältnis von In- zu Expirationszeit (Atemzeitverhältnis in sec.)
• iv	intravenös
• kg	Kilogramm
• LAP	Links-atrialer Druck (in mmHg)
• MAC	minimale alveoläre Konzentration
• MAP	mittlerer arterieller Druck (in mmHg)
• MetHb	Methämoglobin (in %)

• mg	Milligramm
• ml	Milliliter
• mm	Millimeter
• NO	chemisches Symbol für Stickstoffmonoxid
• NOS	NO-Synthase
• NSAID	nicht-steroidale Antiphlogistika
• NYHA	New York Heart Association
• O <sub>2</sub>	chemisches Symbol für Sauerstoff
• O <sub>2</sub> Hb	Oxyhämoglobinfraction (in %)
• P	Wahrscheinlichkeit (in %)
• PaO <sub>2</sub>	arterieller Sauerstoffpartialdruck (in mmHg)
• PaCO <sub>2</sub>	arterieller Kohlendioxidpartialdruck (in mmHg)
• PAP	pulmonal arterieller Druck (in mmHg)
• P <sub>AW</sub>	maximaler Atemwegsdruck (in mmHg)
• PEEP	positiver endexpiratorischer Beatmungsdruck (in mbar)
• pg	Pikogramm
• PGI <sub>2</sub>	Prostaglandin I <sub>2</sub>
• pH	pH-Wert
• PaO <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck (in mmHg)
• Q <sub>s</sub> /Q <sub>t</sub>	Transpulmonales Shuntvolumen (in %)
• ROS	reaktive Sauerstoffspezies
• RR	Blutdruck nach Riva-Rocci (systolisch / diastolisch) (in mmHg)
• SEM	Standard Error of Mean (Standardfehler)
• SaO <sub>2</sub>	arterielle Sauerstoffsättigung (in %)
• SpO <sub>2</sub>	pulsoxymetrisch arterielle Sauerstoffsättigung (in %)
• SvO <sub>2</sub>	gemischtvenöser Sauerstoffpartialdruck (in mmHg)
• TXA <sub>2</sub>	Thromboxan A <sub>2</sub>
• µg	Mikrogramm
• t <sub>1/2</sub>	Halbwertszeit
• VATS	Video-assistierte thorakale Chirurgie
• V/Q	Ventilations-Perfusions-Verhältnis
• V <sub>T</sub>	Atemzugvolumen (in ml/kg KG)
• ZLV	Zwei-Lungen-Ventilation
• ZVD	zentralvenöser Druck (in mmHg)
• ZVK	zentraler Venenkatheter

## Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	1
1. Einleitung	3
1.1. Vorbemerkung	3
1.2. Indikation zur Seitentrennung der Atemwege und Ein-Lungen-Ventilation	4
1.3. Techniken und Instrumente für die Seitentrennung der Atemwege	5
1.4. Stellenwert der Fiberbronchoskopie zur Luftwegskontrolle	6
1.5. Ein-Lungen-Ventilation und die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion	7
1.6. Physiologische Determinanten der HPV während ELV	12
1.7. Pharmakologische Determinanten der HPV während ELV	13
1.8. Vasoaktive Substanzen und HPV während ELV	14
1.8.1. Bradykinin	14
1.8.2. Eicosanoide	17
1.8.3. Stickstoffmonoxid (NO)	19
1.8.4. Endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF)	19
1.9. Maßnahmen zur Sicherung der Oxygenierung während ELV	19
1.9.1. Optimierte Modulation der Beatmungsmechanik	19
1.9.2. Pharmakologische Maßnahmen	20
1.10. Studienziel	21
2. Methodik	24
2.1. Patienten	24
2.2. Studienmedikation	25
2.3. Einleitungsphase (Zwei-Lungen-Ventilation)	27
2.4. Studienphase (Ein-Lungen-Ventilation)	28
2.5. Ausleitungsphase (Zwei-Lungen-Ventilation)	30
2.6. Nachweis des Prostacyclinmetaboliten 6-keto-Prostaglandin F <sub>1α</sub>	30
2.7. Statistik	31
3. Ergebnisse	32
3.1. Demographische Daten	32
3.2. Respiratorische Variablen und Ventilationsparameter unter ELV	33

3.3.	Die Wirkung von Ibuprofen bzw. Placebo auf die Hämodynamik unter ELV	34
3.4.	Die Wirkung von Ibuprofen bzw. Placebo auf die Cyclooxygenasehemmung	34
3.5.	Die Wirkung von Ibuprofen bzw. Placebo auf die Oxygenierung unter ELV	35
4.	Diskussion	37
	Literaturverzeichnis	47

## Zusammenfassung

Thoraxchirurgische Eingriffe erfordern zur Optimierung der Operationsbedingungen auf der operierten Seite eine ruhige, nicht ventilierte Lunge. Ruhigstellung und Ventilations-Ausschluss der operierten Lungenseite ergeben die Indikation zur Ein-Lungen-Ventilation (ELV). Während der ELV wird nur eine Lunge ventiliert, aber es werden weiterhin beide Lungen perfundiert. Die Perfusion der nicht-ventilierten Lunge führt unweigerlich zu einer ausgeprägten venösen Beimischung mit Erhöhung des pulmonalen Rechts-Links-Shunts und konsekutiver Abnahme der arteriellen Oxygenierung. Somit ist die Oxygenierung während der ELV entscheidend von der Verteilung der Perfusion auf beide Lungenflügel abhängig. Wesentlichen Einfluss auf die Perfusionsverteilung übt die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion (HPV) aus. Die HPV ist ein aktiver Mechanismus, der die Perfusion der nicht-ventilierten Lunge senkt und somit die Oxygenierung während der ELV steigert. Alveoläre Hypoxie oder Atelektasen aktivieren die HPV und führen zur Vasokonstriktion und Hypoperfusion der betroffenen Lungenseite.

Im Tierversuch hemmt Isofluran die HPV und steigert die Durchblutung hypoxischer bzw. nichtventilierter Lungenareale. Während der ELV kann eine Steigerung der Durchblutung der nicht-ventilierten Lunge durch Isofluran zur Verschlechterung der Oxygenierung führen. Im Tierversuch wird die Wirkung von Isofluran auf die HPV durch eine Hemmung der Cyclooxygenase verhindert. In dieser klinischen Studie untersuchten wir, ob eine perioperative Hemmung der Cyclooxygenase die Oxygenierung während der ELV verbessert.

Mit Genehmigung der Ethikkommission wurde randomisiert und doppelblind Ibuprofen (400 mg i.v.) oder ein Placebopräparat nach Einleitung der Narkose verabreicht. Die Narkose wurde mit 1,2 Vol % (1 MAC) Isofluran bei Beatmung mit Sauerstoff und intermittierender Gabe von Opiaten und Muskelrelaxantien weitergeführt. Während ELV in Seitenlage wurde bei einer druckkontrollierten Beatmung der maximale Atemwegsdruck bei 25-30 cmH<sub>2</sub>O und der endexpiratorische Druck bei 5 cmH<sub>2</sub>O gehalten und über Modulation der Atemfrequenz eine Normoventilation angestrebt. Im Abstand von je 10 min wurden dreimalig Messungen und Blutgasanalysen nach Beginn der ELV mit Kollaps der nichtventilierten Lunge durchgeführt. Zur Verifizierung der Cyclooxygenasehemmung wurde die Plasmakonzentration des stabilen Prostaglandinmetabolits 6-Ketoprostaglandin F<sub>1</sub>alpha (KPF<sub>1α</sub>) bestimmt.

Es wurden 56 Patienten in der Ibuprofengruppe und 63 in der Placebogruppe untersucht. Demographische Parameter und operative Eingriffe waren in den zwei Gruppen vergleichbar. Die Plasmakonzentration von KPF1 $\alpha$  war in der Placebogruppe signifikant höher als in der Studiengruppe. Es gab keinen signifikanten Unterschied der Oxygenierung zwischen der Ibuprofen- und Placebogruppe während der drei Messzeiten in ELV. Wir schlussfolgern, dass eine effektive Hemmung der Cyclooxygenase mit Ibuprofen die Oxygenierung während der ELV nicht verbessert.



## **1. Einleitung**

### **1.1. Vorbemerkung**

Thoraxchirurgische Eingriffe erfordern zur Optimierung der Operationsbedingungen neben einer ruhigen, nicht ventilierten Lunge eine moderne Anästhesie mit hohem technischen Aufwand und intensiver Überwachung. Den Erfordernissen der Chirurgie entsprechend, werden Patienten bei lungenchirurgischen Eingriffen zur optimalen Exposition des Operationssitus mit einem Doppellumentubus (DLT) intubiert, um eine seitengetrennte Beatmung der Lungen zu ermöglichen.

Ruhigstellung und Ventilationsausschluss der operierten Lungenseite ergeben die Indikation zur Ein-Lungen-Ventilation (ELV). Beim Übergang von Zwei-Lungen- auf Ein-Lungen-Ventilation treten eine Vielzahl kardiovaskulärer und pulmonaler Veränderungen auf. Neben einer Adaptation der Parameter für die maschinelle Beatmung ist eine anästhesiologische Vorgehensweise erforderlich, die die physiologisch sinnvollen Reaktionen des Organismus auf diese unphysiologische Konstellation aufrecht erhält. Während der ELV wird nur eine Lunge ventiliert aber es werden weiterhin beide Lungen perfundiert. Die Perfusion der nicht ventilierten Lunge führt unweigerlich zu einer ausgeprägten venösen Beimischung mit Erhöhung des pulmonalen Rechts-Links-Shunts und konsekutiver Abnahme der arteriellen Oxygenierung. Somit ist die Oxygenierung während der ELV entscheidend von der Verteilung der Perfusion auf beide Lungenflügel abhängig.

Wesentlichen Einfluss auf die Perfusionsverteilung übt die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion (HPV) aus. Die HPV ist ein aktiver Mechanismus, der die Perfusion der nicht ventilierten Lunge senkt und somit die Oxygenierung während der ELV steigert. Alveoläre Hypoxie oder Atelektasen aktivieren die HPV und führen zu Vasokonstriktion und Hypoperfusion der betroffenen Lungenanteile. In vitro hemmen volatile Anästhetika die HPV und steigern die Durchblutung hypoxischer bzw. nicht ventilierter Lungenareale. Während der ELV kann eine Steigerung der Durchblutung der nicht ventilierten Lunge durch Isofluran zur Verschlechterung der Oxygenierung führen. Im Tierversuch wird die Wirkung von Isofluran auf die HPV durch eine Hemmung der Cyclooxygenase verhindert.

In der folgenden Arbeit haben wir in einer doppelblind-randomisierten klinischen Studie die Verbesserung der Oxygenierung durch eine perioperative Hemmung der Cyclooxygenase durch Ibuprofen bei ELV untersucht. Dabei wurde Wert auf die optimale Ventilation der nicht operierten Lunge gelegt, um diesbezüglich ungewünschte Nebeneffekte auf die Oxygenierung weitestgehend zu minimieren.

## **1.2. Indikationen zur Seitentrennung der Atemwege und Ein-Lungen-Ventilation**

Als absolute Indikationen zur Seitentrennung der Atemwege gelten:

Bronchiektasen, intrapulmonale Abszesse, raumfordernde Lungenzysten oder Emphyseblasen, bronchopleurale Fisteln, tracheobronchiale Verletzungen und massive Hämoptysen. Nach traumatischer Lungenparenchymzerstörung durch Stich, Schuss oder Zerreißung ist die sofortige Ein-Lungen-Ventilation angezeigt, um eine alveolo-pulmonalvenöse und dadurch systemarterielle Gasembolie zu verhüten (Ho and Ling 1999).

Die zahlreichen relativen Indikationen, grundsätzlich von der besseren Zugänglichkeit des Operationsfeldes bei parenchymsparenden Lungenresektionen, Ösophagus- und Aorten Chirurgie bestimmt, wurden häufig gegen Aufwand und Risiken der Seitentrennung aufgewogen. Die in der modernen Thoraxchirurgie erwartete Präzision des operativen Vorgehens und die videoassistierte Thoraxchirurgie (VATS) können jedoch nur unter ELV verwirklicht werden. Die Unterscheidung von absoluter und relativer Indikation zur Seitentrennung der Atemwege und ELV ist deshalb obsolet.

Unabhängig der sich aus operativen Gründen ergebenden Indikation zur ELV gibt es physiologische Gründe eine ELV bei eröffnetem Thorax durchzuführen. Beatmet man bei einseitig offenem Thorax beide Lungen weiterhin mit einem in der Trachea platzierten Einlumentubus entsteht folgende Situation: Die abhängige Lunge ist aufgrund des gravitationsbedingten Gefälles zwar besser perfundiert aber infolge der Abnahme der funktionellen Residualkapazität (FRC) schlechter ventiliert als die oben gelegene Lunge. Zur Reduktion der FRC in der abhängigen Lunge kommt es, weil die Abdominalorgane das untere Diaphragma kranialwärts drängen und die Mediastinalorgane die Lunge von oben komprimieren. Die Compliance der oben gelegenen Lunge hingegen ist durch die Thorakotomie und den fehlenden Druck der Eingeweide gesteigert. Somit wird die nicht abhängige Lunge besser ventiliert, aber schlechter perfundiert.

Bei eröffnetem Hemithorax und Zwei-Lungen-Ventilation (ZLV) ist keine den physiologischen Gegebenheiten entsprechend adäquate Ventilation zu gewährleisten. Unabhängig von der Notwendigkeit einer ruhigen Lunge ist es also auch aus physiologischen Gründen notwendig, mit Hilfe der ELV die Ventilation den Perfusionsbedingungen anzupassen.

### **1.3. Techniken und Instrumente für die Seitentrennung der Atemwege**

Die Voraussetzung für die Ein-Lungen-Ventilation ist die Seitentrennung der Atemwege, hauptsächlich durch Doppellumentuben (DLT), wofür sich PVC-Produkte nach dem Modell von Robert-Shaw<sup>®</sup> für rechts- und linksendobronchiale Intubation durchgesetzt haben.

Grundsätzlich soll der DLT größtmöglichen Durchmessers gewählt werden, um die Atemwegswiderstände zu minimieren, da ein größerer DLT zuverlässiger in Position verbleibt und da bei diesem der endobronchiale Cuff bereits mit geringer Füllung dicht sitzt und damit das Risiko eines Bronchustraumas geringer ist (Fitzmaurice and Brodsky 1999).

Unter der Voraussetzung fiberoptischer Überwachung kann empfohlen werden, die rechts- oder linksendobronchiale Intubation in der offenen Thoraxchirurgie darauf zu richten, den Hauptbronchus der Eingriffsseite zu meiden. Damit sind auch bei Eingriffsausweitung bis zur Pneumonektomie die DLT-Position ungestört zu erhalten (Campos and Gomez 2002).

Der Wesentliche Nachteil der DLT ist, dass durch die einzelnen Lumina nur ein Fiberbronchoskop (FOB) mit einem Außendurchmesser von 4,0 mm (sog. Intubationsbronchoskop) eingeführt und damit kaum zähes Sekret abgesaugt werden kann.

Diesem Nachteil kann mit dem Univent<sup>®</sup>-Tubus mit Bronchusblocker abgeholfen werden (Inoue et al. 1982). Bei diesem Einlumentubus ist durch einen dünnen Seitenkanal ein Katheter mit Bronchusblockermanschette beweglich geführt, so dass sowohl Zwei-Lungen- als auch Ein-Lungen-Ventilation möglich ist, je nachdem, ob der Bronchusblocker in den entsprechenden Hauptbronchus eingeführt und seine Manschette gefüllt ist.

Gegenüber dem unbedeutenden Aspekt einfacherer Intubation liegt der wesentliche Vorteil des Univent<sup>®</sup>-Tubus in der Passage größerer FOB zur Sekretabsaugung und dem intraoperativ leichtmöglichen Wechsel des Bronchusblockers zwischen den beiden Hauptbronchien. Allerdings sind Fehllagen beim Univent<sup>®</sup>-Tubus signifikant höher als bei einem linksendobronchialen DLT, so dass – auch angesichts der höheren Kosten dieses Tubus – der DLT das Routineinstrument für die Luftwegstrennung bleibt (Campos et al. 1996).

Die Bronchusblocker (BB) werden angewandt bei anatomischen Kontraindikationen für DLT, z. B. Tracheastenosen durch gefäßreiche Tumoren, bei Seitentrennung über bereits liegende Endotrachealtuben bevorzugt aber zur ELV bei Kindern unter 8 – 10 Jahren. Die Bronchusblocker bestehen aus einem dünnen, meist doppelumigen Katheter mit einem endständigen aufblasbaren Ballon.

#### **1.4. Stellenwert der Fiberbronchoskopie zur Luftwegskontrolle**

Die endotrachealen Tuben, die eine moderne Thoraxchirurgie ermöglichen, sind oft nicht ohne Schwierigkeiten in die Luftwege einzubringen oder während des Eingriffs in ihrer Lage zu sichern. Die Folgen wie Hypoxämie, tracheale Verletzungen und beeinträchtigte Operationsbedingungen gefährden den Patienten. Die fiberoptische Bronchoskopie (FOB) erhöht die Sicherheit der DLT und ermöglicht erst selektive endobronchiale Katheterisierung mit BB oder Univent<sup>®</sup>. Bei FOB-Kontrolle ist die Position von 83% rechtsseitiger, vor allem aber 78% aller linksseitigen DLT korrekturbedürftig (Schottke-Hennings et al. 1989). Die vorhergehende Auskultation wird zwar als notwendiges, aber unzureichendes Verfahren zur klinischen Lagekontrolle dieses Luftwegs ausgewiesen (Alliaume et al. 1992).

Die bisher umfangreichste Studie von Klein et al. (1998) macht den Nutzen deutlich, grundsätzlich ein FOB bereit zu halten. Unter 200 Patienten wurde nach „blinder“ DLT-Intubation schon durch klinische Kontrolle bei 28 eine Fehllage entdeckt. Unter den übrigen 172 DLT-Intubationen wurden mit FOB-Nachuntersuchung aber weitere 79 Fehllagen, darunter 25 komplikationsträchtige, gefunden. Nach Lagerung zur Operation wurden mit dem FOB erneut unter 93 Fehllagen 48 komplikationsträchtige Positionen des DLT entdeckt.

Verzichtet man bei absoluter Indikation zur Seitentrennung wegen Hämoptyse oder Abszess bei Reposition des DLT auf das FOB, wird das Risiko lebensbedrohlichen Sekretüberlaufs in die gesunde Lunge eingegangen (Schweizer et al. 1998).

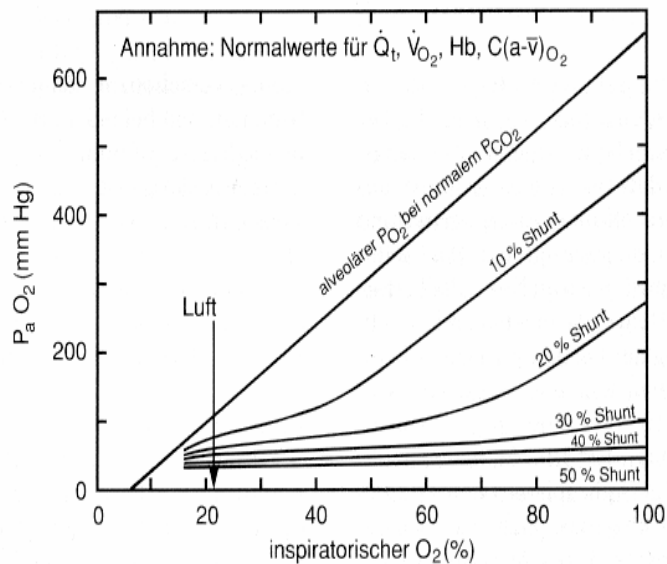
### **1.5. Ein-Lungen-Ventilation und die hypoxische pulmonale Vasokonstriktion**

In den Anfängen der Chirurgie am offenen Thorax stellte die Verhinderung des Spontankollaps der Lunge das wesentliche Problem der Ventilation dar. Die moderne Thoraxchirurgie erfordert jedoch regelmäßig gerade den Ausschluss der Lunge im Operationsfeld aus der Ventilation und den Übergang auf die sog. Ein-Lungen-Ventilation (ELV). Während der ELV ist die gesamte pulmonale Gasaustauschfläche stark reduziert und die Perfusion der nicht ventilierten Lunge führt unweigerlich zu einer ausgeprägten venösen Beimischung mit Erhöhung des pulmonalen Rechts-Links-Shunts und konsekutivem Abfall des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes ( $\text{PaO}_2$ ).

Somit ist die Oxygenierung während der ELV entscheidend von der Verteilung der Perfusion auf beide Lungenflügel abhängig. Je niedriger die Perfusion der nicht beatmeten Lunge und je höher die Perfusion der beatmeten Lunge desto höher der  $\text{PaO}_2$ . Der Blutfluß eines nicht ventilierten Lungenflügels kann theoretisch 40-50% des Gesamtblutflusses beider Lungen (d.h. des Herzzeitvolumens [HZV]) betragen.

Bliebe das auch während der ELV so, würde die venöse Beimischung (Shuntfraktion) theoretisch Werte von 40-50% erreichen und somit der  $\text{PaO}_2$  bis in hypoxische Bereiche sinken (Abb.1).

Die tatsächlich gemessenen  $\text{PaO}_2$ -Werte während der ELV bei einer  $\text{F}_i\text{O}_2$  von 1,0 liegen allerdings zwischen 150-250 mmHg. Es müssen physiologische Einflüsse und Mechanismen existieren, die die Perfusion der nicht beatmeten, oberen Lunge (und somit die Shuntmenge) vermindern. Zu den passiven Faktoren zählen die Schwerkraft, die chirurgische Beeinflussung des Blutflusses der oberen Lunge durch Kompression und Retraktion sowie eine Erkrankung der nicht beatmeten Lunge.



**Abb. 1:** Auswirkungen von inspiratorischer Sauerstoffkonzentration und hypoxisch pulmonaler Vasokonstriktion auf den arteriellen Sauerstoffpartialdruck ( $P_aO_2$ ) (Lawler and Nunn 1984).

Von Euler und Liljestrand (1949) beschrieben erstmals den vasokonstringierenden Einfluss alveolärer Hypoxie auf die pulmonale Gefäßstrombahn als „Hypoxische Pulmonale Vasokonstriktion“ (HPV). Beim Übergang von Zwei-Lungen- auf Ein-Lungen-Beatmung führt die HPV zur Umverteilung von Blut hin zu ventilierten Lungenarealen, um trotz reduzierter Gasaustauschfläche eine maximale Perfusion noch ventilierter Lungenabschnitte zu ermöglichen, dem obligatorischen Rechts-Links-Shunt entgegenzuwirken und somit eine verbesserte arterielle Oxygenierung zu gewährleisten. Bei ELV kann durch eine gut funktionierende HPV die Durchblutung der nicht ventilierten Lunge auf 20% reduziert werden.

In den letzten Jahren sind viele Studien, vor allem tierexperimenteller Art, durchgeführt worden, die den Mechanismus der HPV, den Einfluß der HPV auf das Ventilations-Perfusionsverhältnis sowie physiologische und medikamentöse Einflüsse dieses Reflexes untersuchten. Glasser et al. (1983) untersuchten an Hunden die Wirkung der HPV. Die Hunde wurden mit einem DLT via Tracheostoma beatmet. Es erfolgte eine ELV, wobei nur die rechte Lunge mit 100% Sauerstoff ventiliert wurde. Die linke Lunge wurde in der Versuchsphase über 4 Stunden nicht beatmet. Gemessen wurden der pulmonalarterielle Druck sowie der Blutfluß in der linken Pulmonalarterie. Die Atelektase der linken Lunge führte innerhalb der ersten 15 Minuten zu einer Reduktion des Blutflusses von 43% des Gesamtblutflusses auf 25%. Nach 60 Minuten betrug der Blutfluß der linken Lunge noch 12% und blieb bis zum Versuchsende konstant.

Dieser Versuch demonstriert, wie die HPV zu einer Umleitung des Blutstromes in besser oxygenierte Areale beiträgt.

Ausgehend von der Beschreibung des HPV-Mechanismus konnten bedeutende grundlegende und klinisch bedeutsame Kenntnisse über die pulmonale Zirkulation gewonnen werden (Crystal et al. 1991, Fishman et al. 1998). Dennoch ist bis heute ungeklärt wie der Mechanismus der inter- oder intrazellulären biochemischen Signaltransduktion bis hin zum Effektor, der Kontraktion der glatten Muskulatur, geartet ist und welche subzelluläre Struktur diese darstellt. Dem Verständnis dieses Mechanismus kommt potentiell große Bedeutung zu, da sowohl seine Störung (arterielle Hypoxämie), als auch seine Überaktivierung (pulmonale Hypertonie) zu häufigen, teils schwerwiegenden klinischen Problemen führt. Eine genaue Kenntnis der Regulationsvorgänge ist nötig, um spezifische, mit therapeutischer Zielsetzung gefasste Interventionen durchzuführen.

Die Lokalisation der HPV wird durch die Anatomie der Lunge determiniert. Die Kapillarstrombahn umschließt lakunenartig die Alveolen. Diesem Gefäßabschnitt sind präkapilläre, muskularisierte Gefäße vorgeschaltet, welche die abhängigen Azini versorgen. Es besteht eine enge räumliche Beziehung zwischen muskularisierter Arteriole und Bronchiolus terminalis; weiter existieren Areale im Bereich des Eintritts der Arteriole in den Azinus, in denen abhängige Alveolen direkt der Gefäßwand anliegen. Nach gegenwärtiger Vorstellung ermöglicht eine derartige Anatomie die Perfusionsverminderung in der zugehörigen Kapillarstrombahn durch ein alveoläres Hypoxiesignal (Staub et al. 1985). Marshall et al. (1983) konnten mit ihren Untersuchungen am isolierten Lungenmodell die Frage nach dem Sensor der HPV beantworten. Während unter antegrader Perfusion bei reduzierten alveolären  $PO_2$  (42 mmHg) und erhöhten gemischtvenösen  $PO_2$  (130 mmHg) lediglich eine geringe pulmonale Vasokonstriktion auftrat, war diese unter retrograder Perfusion und damit verbundener reduzierter  $PO_2$  in der Pulmonalarterie (42 mmHg) stark ausgeprägt. Die Ergebnisse zeigen erstens, dass der Sensor der HPV präkapillär liegt, da der  $PaO_2$  im pulmonalvenösen Gefäßbett keinen Einfluß auf die pulmonale Vasokonstriktion hat. Zweitens, der Stimulus für die HPV ist nicht nur die alveoläre sondern auch der gemischtvenöse pulmonalarterielle Sauerstoffpartialdruck. Insbesondere im Rahmen einer alveolären Hypoxie spielt diese Tatsache in der Regulation des präkapillären Gefäßtonus eine entscheidende Rolle.

Dieser direkte alveolo-arterioläre Kontakt ist Voraussetzung für die Hypothese der Regulation der HPV mittels hypoxieinduzierter oder hypoxieinhibierter Mediatorproduktion durch pulmonale Nicht-Muskelzellen, konsekutive Signalvermittlung durch Diffusion der Mediatoren zur glatten Muskulatur der Arteriole und nachfolgender Aktivierung oder Inhibition intrazellulärer Signalsysteme, die zur Kontraktion der glatten Muskelzelle führen (Sylvester et al. 1986). Diese Mediatorhypothese nimmt einen von der glatten Muskelzelle unabhängigen Sauerstoffsensorlokus an; gegebenenfalls sind auch die metabolisch leistungsfähigen Endothelzellen (Cutaia et al. 1990), Typ-II-Pneumozyten oder Alveolarmakrophagen (Sylvester et al. 1986, Weibel et al. 1988) in Betracht zu ziehen. Im Gegensatz dazu nimmt die Hypothese der Regulation der HPV durch direkte Hypoxiewirkung an, dass die glatte Muskelzelle den Hypoxiesensor und Effektor in einem verkörpert, die Signaltransduktion also ausschließlich intra- und nicht interzellulär stattfindet.

Die Suche nach dem Sauerstoffsensor als initialem Glied der Signalkette zur HPV führte zur Entwicklung unterschiedlichster Modelle und Versuchsansätze, wie Untersuchungen an Menschen und Ganztieren, teilisolierten Lungen, vollständig isolierten, artifiziell ventilierten und blutfrei perfundierten Lungen, sowie isolierten Pulmonalgefäßen, Zellkulturen und Studien an subzellulären Strukturen. Orientierend am derzeitigen Kenntnisstand sind als potentielle Sauerstoffsensoren in Diskussion:

Oxidoreduktasen (Sylvester et al. 1986, Acker et al. 1989), NO-Synthetase (Priestersbach et al. 1995, Monaco et al. 1995), die mitochondriale Atmungskette und ATP-Produktion (Cutaia 1990, Chandel et al. 1998), Ionenkanalproteine (Jolin et al. 1991, Kozlowski et al. 1995). Eine Vielzahl der möglichen physiologischen vasoaktiven Substanzen und Mediatoren wurde in den vergangenen 55 Jahren seit der Erstbeschreibung des Euler-Liljestrand-Mechanismus untersucht. Basierend auf diesen Ergebnissen konzentriert sich die Forschung zum jetzigen Zeitpunkt auf folgende mögliche Mediatoren oder Regulationsvorgänge:

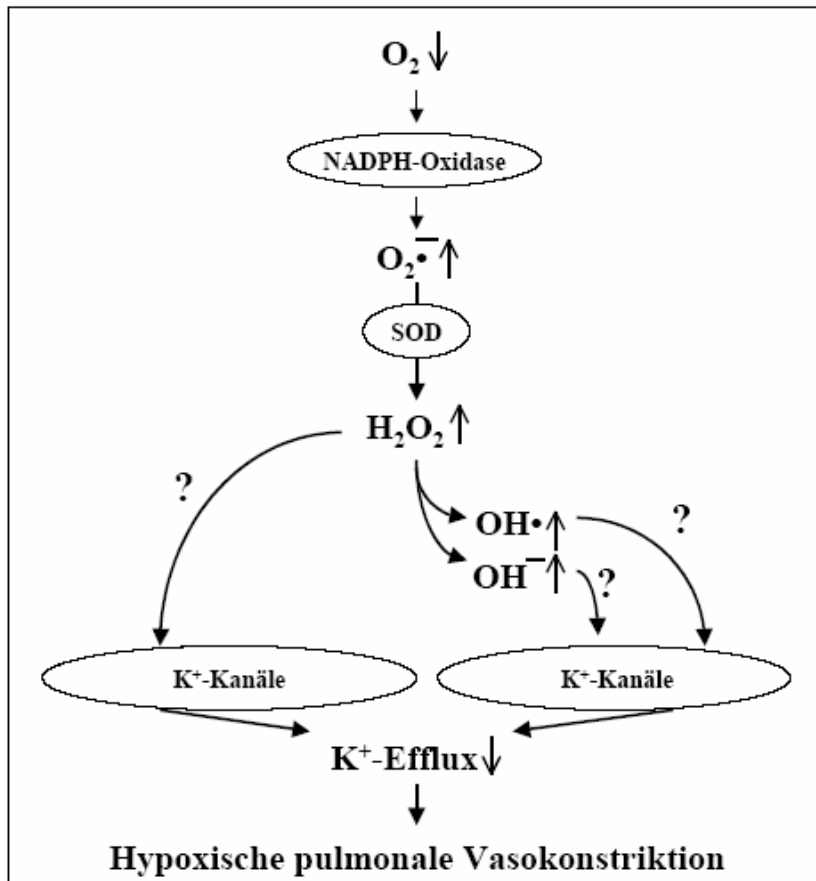
Sauerstoffradikale und deren Metaboliten (Grimminger et al. 1995, Marshall et al. 1996), Nicht-Sauerstoffradikale und deren Metaboliten (Tamayo et al. 1997), Stickstoffmonoxid (NO) und seine Metaboliten (Priestersbach et al. 1995, Monaco et al. 1995), Zyklische Nukleotidmonophosphate und diese regulierende Enzymsysteme (Kashimura et al. 1995, Janssens et al. 1996), Membranständige Ionenkanalproteine (Weir et al. 1995, Park et al. 1995), Sarkoplasmatisches Retikulum und Aktin-Myosin-Interaktionen (Weir et al. 2005).

Nach allgemeinen Konsens, basierend auf den bisherigen Untersuchungen zur HPV, spielen die vasoaktiven Mediatoren Angiotensin II, biogene Amine, Neurotransmitter, die sympathische und parasympathische Innervation und Cyclooxygenaseprodukte des



Arachidonsäuremetabolismus allenfalls eine modulierende, jedoch keine kausale Rolle bei der spezifischen Regulation der HPV (Fishman 1976, Jolin et al. 1991, Weissmann et al. 1998).

Zusammenfassend kann folgender möglicher Mechanismus für Sauerstoffsensor und Signaltransduktion der hypoxisch induzierten Vasokonstriktion formuliert werden (Abb. 2).



**Abb. 2:** Schematische Darstellung des Konzeptes der Regulation der hypoxischen Vasokonstriktion. Ein Abfall des alveolären  $\text{PaO}_2$  führt demnach auf bisher unbekannte Weise zur Steigerung der Superoxid-Anion-Konzentration durch eine membranständige NADPH-Oxidase (z. B. durch Konformationsänderung des Flavocytochrom b558 mit konsekutiver Aktivitätssteigerung). Superoxid-Anionen, das durch Superoxiddismutase (SOD) katalysierte Hydrogenperoxid ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), Hydroxylionen oder Hydroxylradikale bewirken durch einen ebenfalls noch im Dunkeln liegenden Mechanismus die glattmuskuläre Kontraktion, z. B. über die Modulation membranständiger  $\text{K}^+$ -Kanäle. Der direkte oder indirekte (z. B. ein verändertes Redoxpotential elektronentransportierender Systeme) Einfluss der reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) bewirkt eine Abnahme der Öffnungswahrscheinlichkeit der  $\text{K}^+$ -Kanäle, damit einen sinkenden  $\text{K}^+$ -Efflux aus der glatten Muskelzelle, Depolarisation der Zellmembran mit nachfolgender Kontraktion der Zelle (Tadic 2001).

## 1.6. Physiologische Determinanten der HPV während ELV

Der Mechanismus der HPV ist sehr sensibel und kann von vielen Faktoren gestört werden. Die HPV-Antwort ist bei Normwerten von HZV, PAP, SvO<sub>2</sub> und PaCO<sub>2</sub> am stärksten ausgeprägt. Jede Abweichung dieser physiologischen Variablen, sei es durch Erhöhung oder Erniedrigung, ist mit einer Einschränkung der HPV-Antwort verbunden.

Ein erhöhter PAP bedingt eine Hemmung der HPV-Antwort, da die Gefäße im Pulmonalkreislauf nur wenig glatte Muskulatur besitzen und somit nicht mit einer entsprechenden Kontraktion reagieren können. (Domino et al. 1993). Auch eine Erhöhung des HZV bewirkt über eine Zunahme der pulmonalen Gefäßdrücke eine Verringerung des HPV-Effektes (Hillier et al. 1993). Die HPV-Inhibierung bei erniedrigtem PAP erklärt sich dadurch, dass in Bereichen der ventilierten Lunge eine Perfusionsverteilung vorliegt, so dass es durch den komprimierenden Alveolardruck zu einer Umleitung des Blutflusses zur nicht ventilierten Lunge und damit zur Shuntzunahme mit schlechterer Oxygenierung kommt.

Ein Abfall der inspiratorischen Sauerstoffkonzentration führt zu einer Zunahme des pulmonalen Gefäßwiderstandes und somit zu einer Abschwächung der HPV durch Rückverteilung der Perfusion von der abhängigen zur nichtabhängigen Lunge. (Benumof et al. 1981).

Ein Abfall der Körpertemperatur führt zu einer Zunahme des pulmonalen Gefäßwiderstandes und somit zur Abschwächung der HPV (Benumof and Wahrenbrock 1977).

Hypokapnie, verursacht durch Hyperventilation während der ELV, führt aus zwei Gründen zur HPV-Hemmung. Zum einen bedingt die hyperventilierte Lunge einen erhöhten Atemwegsdruck (Paw), der wiederum eine Steigerung des PAP und damit eine Blutumleitung zur nicht ventilierten Lunge hervorruft. Zum anderen wirkt ein erniedrigtes CO<sub>2</sub> direkt vasodilatatorisch in der hypoxischen Lunge (Bindslev et al. 1985). Hyperkapnie führt über eine Vasokonstriktion in der ventilierten Lunge zur HPV-Abschwächung. (Brimioulle et al. 1990, Loeppky et al. 1992).

Starke chirurgische Kompression und eine Retraktion der nichtventilierten Lunge können den Blutfluss der nichtventilierten Lunge passiv reduzieren. Es muss allerdings bedacht werden, dass physikalische Stimuli, wie eine Traumatisierung des Lungengewebes über eine lokale Freisetzung von vasodilatatorisch wirkenden Prostaglandinen eine Abschwächung der HPV bewirken kann. (Piper and Vane 1971).

### 1.7. Pharmakologische Determinanten der HPV während ELV

Eine für den Anästhesisten wichtige Frage ist, ob und inwieweit Anästhetika die HPV beeinflussen. In tierexperimentellen und in zahlreichen klinischen Studien konnten folgende Veränderungen der HPV durch Anästhetika evaluiert werden: Intravenöse Anästhetika wie Propofol (Karzai et al. 1999, Van Keer et al. 1989, Abe et al. 1998, Kellow et al. 1995) oder S(+)-Ketamin (Benumof et al. 1975, Lumb et al. 1979, Weinreich et al. 1980) beeinflussen die HPV nicht, können diese im Falle von Propofol sogar verstärken. Opiate wie Fentanyl (Bjertnaes et al. 1980, Bjertnaes 1977) oder Morphin (Gibbs and Johnson 1978) beeinflussen die HPV nicht.

Alle volatilen Anästhetika (Halothan, Isofluran, Sevofluran, Desfluran) und Stickoxidul inhibieren im Tierexperiment und in zahlreichen klinischen Studien dosisabhängig die HPV (Loehr et al. 1995, Schwarzkopf et al. 2003, Boldt et al. 1996). Sie können dadurch bei ELV zu einer Senkung des arteriellen  $\text{PaO}_2$  oder gar zu einer Hypoxämie ( $\text{PaO}_2 < 70$  mmHg) führen.

Die  $\text{ED}_{50}$ , d. h. diejenige endtidale Konzentration, welche eine 50%ige Dämpfung der HPV bewirkt, liegt bei isolierter Lungenpräparation zwischen 1,6 MAC Isofluran (Loehr et al. 1995) und 0,6 MAC Desfluran, am Ganztier bei 2,0 MAC für Isofluran. Für diese Unterschiede scheint im Wesentlichen der Effekt der Inhalationsanästhetika auf das Herzzeitvolumen (HZV) am Ganztier verantwortlich zu sein. Die Höhe des HZV beeinflusst die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung ( $\text{SvO}_2$ ), welche einen bedeutenden Stimulus für die HPV darstellt. Sinkt das HZV unter Inhalationsanästhesie, fällt auch die  $\text{SvO}_2$ . Damit wird die HPV wieder verstärkt und bleibt trotz Inhalationsanästhesie und deren in vitro dämpfender Wirkung im Effekt unverändert. Die Dämpfung der HPV durch Inhalationsanästhetika wird an Tier und Mensch dann deutlich, wenn kein HZV-Abfall diesen Effekt überdeckt, so z. B. unter Stickoxidul. (Sykes et al. 1977). So erklärt sich, dass beim Vergleich zwischen total-intravenöser Anästhesie mit Propofol und Kombination von Isofluran mit thorakaler Epiduralanalgesie (von Dossow et al. 2001) der signifikant deutlichere Abfall des  $\text{PaO}_2$  während ELV mit Steigerung des HZV unter Propofol eintrat.

Für eine maßgebliche klinische Rolle der volatilen Anästhetika in der Dämpfung der HPV, und damit einer bedeutenden Ursache von Hypoxämie während ELV (Conacher 2000), besteht kein Hinweis (Beck et al. 2001). Diese Substanzen während ELV zugunsten von TIVA zu vermeiden, ist daher nicht begründet.

Für die Anwendung von volatilen Anästhetika spricht u. a. die Möglichkeit der direkten Messung ihrer in- und endexpiratorischen Konzentration. Diese Tatsache ermöglicht eine

effektive Einflussnahme auf das An- und Abfluten der Gase und gewährleisten somit eine nicht zu unterschätzende Kontrolle bei der Anwendung. Ein intravenöses Präparat hat zwar den offensichtlichen Vorteil der Nichtbeeinflussung der HPV, ist aber de facto nicht vergleichbar steuerbar. Hinzu kommen die vielerorts geschätzte bronchodilatatorische Wirkung volatiler Anästhetika.

## **1.8. Vasoaktive Substanzen und HPV während ELV**

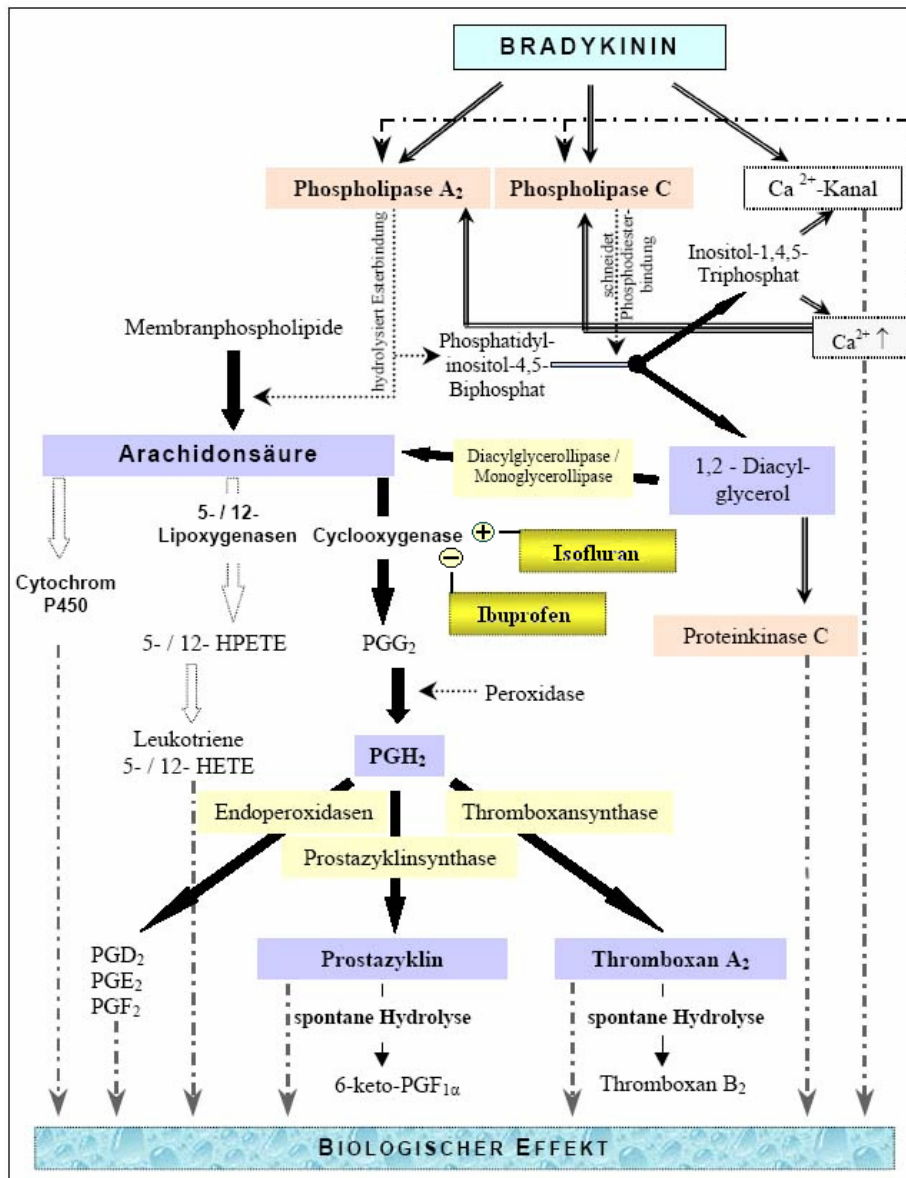
### **1.8.1. Bradykinin**

Bradykinin ist ein Nonapeptid und neben dem Dekapeptid Kallidin und dem Methionyllysylbradykinin der wichtigste Vertreter der Kinine. Die Vorstufen der Kinine sind die Kininogene. Die für die Bildung der Kinine verantwortlichen Enzyme sind die Kininogenasen oder Kallikreine.

Rezeptorvermittelt ist Bradykinin in der Lage, Mediatoren freizusetzen, die zu unterschiedlichen Anteilen für die Wirkungsvermittlung verantwortlich sind. Hierzu gehören die Arachidonsäure-Metaboliten Thromboxan  $A_2$  ( $TXA_2$ ) und Prostaglandin  $I_2$  (Prostacyclin,  $PGI_2$ ) (Barrow et al. 1986, Bönner et al. 1989, Clark et al. 1986, McGiff et al. 1976, Nasjletti et al. 1979, Zhang et al. 1991, Zhang et al. 1989) sowie als weitere Mediatoren auch NO – auf das im Verlauf dieser Einleitung noch separat eingegangen wird.

Piper und Vane (1971) konnten zeigen, dass Bradykinin in der Lage ist, vasoaktive Substanzen sowohl in der Lunge als auch im übrigen Gefäßsystem freizusetzen. Im Laufe der folgenden Jahre wurden diese Substanzen als Prostaglandine identifiziert, eine heterogene Gruppe mit unterschiedlichen chemischen Strukturen und divergierenden (patho-) physiologischen Wirkungen (Hamberg and Samuelsson 1976, Vane and Ferreira 1976). Hamberg et al. (1975) beschrieben erstmals das Thromboxan  $A_2$ . Moncada et al. (1976) publizierten eine Arbeit mit der Erstbeschreibung des Prostazyklins. Das pharmakologische Wirkprinzip der bereits seit mehr als 150 Jahren bekannten und über lange Zeit lediglich empirisch medizinisch angewendeten „NO-Substitution“ mittels Nitroglycerin bzw. Amylnitrit wurde auf der Basis einer Entdeckung von Furchgott und Zawadzki aus dem Jahre 1980 erklärbar (Furchgott and Zawadzki 1980). Sie beobachteten, dass Gefäße unter Acetylcholin nur dilatieren, wenn das Endothel intakt ist.

Der von ihnen postulierte „Endothelium derived relaxing factor“ (EDRF) wurde 1987 von Palmer et al als Stickstoffmonoxid (NO) identifiziert (Palmer et al. 1987). Um die kardiovaskulären Effekte und insbesondere die zugrunde liegenden Wirkmechanismen des Bradykinins aufzuklären, wurden zahlreiche experimentelle Arbeiten an verschiedenen Tierspezies durchgeführt. Aber auch der menschliche Organismus war Gegenstand in der Erforschung der systemischen Kinin-Effekte (Bönner et al. 1989, Bönner et al. 1990, Bönner et al. 1992). Trotz der verschiedenen beschriebenen Rezeptoreigenschaften bzw. deren unterschiedlichen Sensitivität weisen diese Versuche hinsichtlich der Wirkung von Bradykinin im Blutkreislauf übereinstimmende Resultate auf: Bradykinin ist ein potenter Vasodilatator, der an den Arteriolen des großen Kreislaufs eine sofortige Vasodilatation bewirkt (Bönner et al. 1989). Folge ist ein abrupter Abfall von systolischem und diastolischem Blutdruck mit reaktivem Anstieg der Herzfrequenz. Für den Menschen wurde dies von Bönner et al. (1989) an gesunden Probanden gezeigt. Verantwortlich für die durch Bradykinin induzierte vasodilatative Reaktion werden zwei verschiedene Mediatoren gemacht: NO und PGI<sub>2</sub>.



**Abb. 3:** Interaktionen des Bradykinins mit dem Arachidonsäuresystem.

Dargestellt ist die Freisetzung der Arachidonsäure aus Membranphospholipiden sowie die sich anschließenden Metabolisierungsschritte: der Cyclooxygenaseweg mit Bildung der Autakoide TXA<sub>2</sub> und PGI<sub>2</sub>, der Lipoxygenaseweg und der noch nicht vollständig geklärte Metabolismus über das Cytochrom P450-System (Strauf 2002)

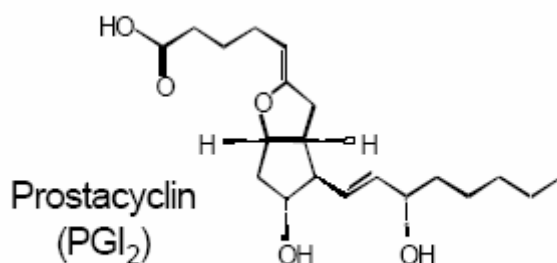
Ibuprofen (Imbun®) = Cyclooxygenase Inhibitor

Isofluran (Forene®) = Cyclooxygenase Agonist

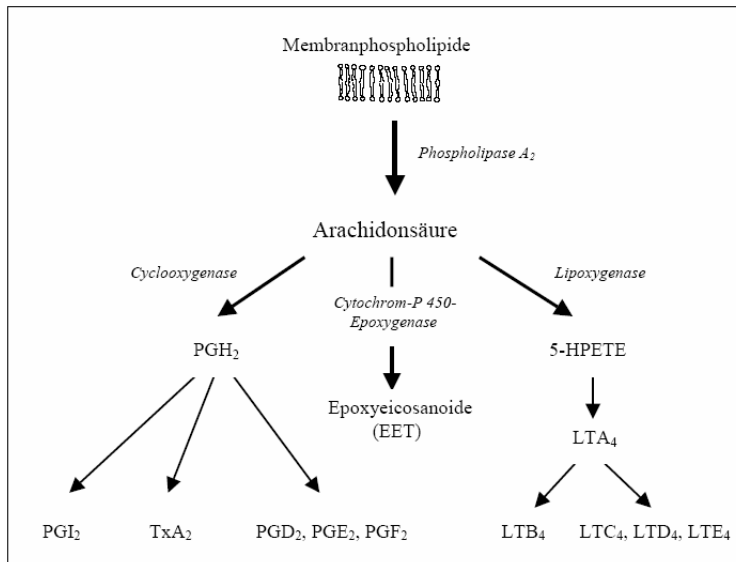
### 1.8.2. Eicosanoide

Die ungesättigte Fettsäure Arachidonsäure wird chemisch als 5,8,11,14-Eikosatetraensäure bezeichnet. Ihre oxygenierten Derivate werden daher auch Eicosanoide genannt. Sie wird aus Phospholipiden durch Aktivierung membranständiger Phospholipase A<sub>2</sub> freigesetzt. Nach dem Enzym, welches den ersten Schritt der Oxygenierung ausführt, unterscheidet man Produkte der Lipxygenase oder der Cyclooxygenase (Abb. 4).

Wird die Arachidonsäure durch die Cyclooxygenase oxygeniert, so entstehen Prostaglandine (PG) = Prostanoiden (Abb. 5). Der Name Prostaglandine geht darauf zurück, dass sie irrtümlicherweise für ein Sekret der Prostata gehalten wurden. Sie sind formal Derivate der Prostansäure. Die natürlich vorkommenden Stoffe dieser Gruppe sind PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>, PGI<sub>2</sub> und Thromboxan A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>). Prostacyclin wird hauptsächlich von Endothelzellen freigesetzt und bewirkt an den Gefäßen eine Verminderung der endothelialen Permeabilität sowie eine Vasodilatation. Thromboxan A<sub>2</sub> ist eher gegensätzlich wirksam und führt zu einer Förderung der Thrombozytenaggregation, Bronchokonstriktion sowie an Gefäßen, zu einer Erhöhung der endothelialen Permeabilität und zu Vasokonstriktion. Die Cyclooxygenase existiert in zwei Isoformen: Zum einen gibt es die konstitutionelle Cyclooxygenase (COX-1), welche in den meisten Geweben in konstanter Anzahl vorhanden ist und auf physiologische Reize reagiert. Daneben existiert noch die erst vor kurzem entdeckte induzierbare Cyclooxygenase (COX-2). Sie wird durch verschiedene Reize wie Ischämie oder Entzündungen induziert und in einer sehr hohen Anzahl produziert.

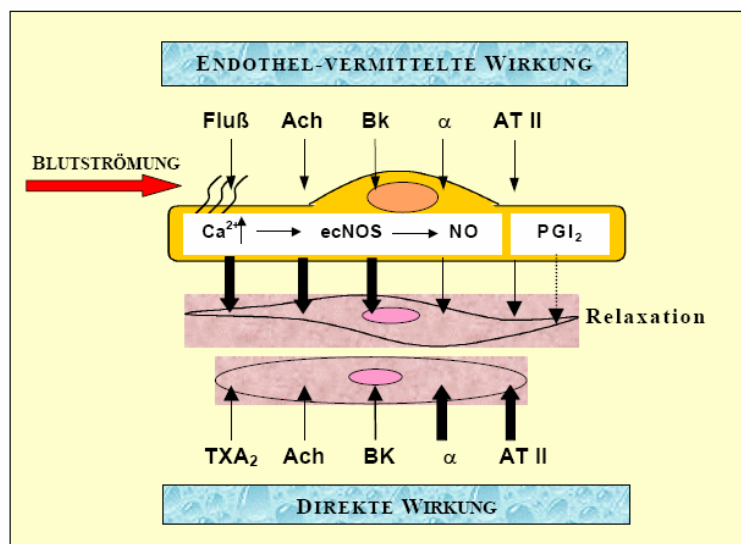


**Abb. 4.:** Strukturformel von Prostacyclin



**Abb. 5:** Synthese der Eicosanoide aus Arachidonsäure

Arachidonsäure wird enzymatisch aus Lipiden biologischer Membranen freigesetzt. Ist am ersten Oxidationsschritt die Cyclooxygenase beteiligt, so entstehen Thromboxane und Prostaglandine. Bei Oxidation durch die Lipoxygenase entstehen die verschiedenen Leukotriene. Epoxyeicosanoide entstehen, wenn die Arachidonsäure durch die Cytochrom-P450-Epoxygenase verstoffwechselt wird.



**Abb. 6:** PGI<sub>2</sub> (Prostacyclin) wirkt sowohl als Mediator als auch direkt relaxierend auf die glatte Gefäßmuskulatur. Fluß = Blutfluß / Scherkraft, Ach = Acetylcholin, Bk = Bradykinin, α = α<sub>1</sub>-Agonisten, AT II = Angiotensin II, ecNOS = endotheliale konstitutive NO-Synthase, NO = Stickstoffmonoxid, PGI<sub>2</sub> = Prostacyclin, TXA<sub>2</sub> = Thromboxan A<sub>2</sub> (Strauf 2002).



### **1.8.3. Stickstoffmonoxid (NO)**

Dem starken Vasodilatator Stickstoffmonoxid (NO) kommt bei der funktionellen Interaktion physiologischer und pathophysiologischer Prozesse auf zellulärer Ebene in der pulmonalen Strombahn eine besondere Bedeutung zu. NO wird durch die NO-Synthase (NOS) aus L-Arginin gebildet. Es existieren zwei Isoformen der NO-Synthase, die konstitutionelle NO-Synthase (cNOS, NOS III) und die induzierbare NO-Synthase (iNOS, NOS II). Die cNOS befindet sich hauptsächlich in Endothelzellen und sorgt Calcium-abhängig für eine relativ konstante NO-Produktion. NO bewirkt im Gefäßmuskel intrazellulär einen Anstieg von cGMP (Abb.6), was zu einer Relaxation der Muskelzelle und in der Folge zur Vasodilatation führt (Parratt 1998).

### **1.8.4. Endothelium-derived hyperpolarizing factor (EDHF)**

Aufgrund der Erkenntnisse des letzten Jahrzehnts scheint ein weiterer Mediator an der Regulation des Gefäßtonus im pulmovaskulären System beteiligt. Wie Feletou und Vanhoutte (1999) in ihrer Übersichtsarbeit beschrieben haben, kann die vom Endothel abhängige Gefäßrelaxation nicht vollständig durch die Freisetzung von NO und bzw. oder  $\text{PGI}_2$  erklärt werden. Eine weitere Substanz, der sogenannte „Endothelium-derived hyperpolarizing factor“ (EDHF) scheint ebenfalls eine gefäßaktive Rolle zu spielen. Nach den bisherigen Resultaten kommt der EDHF neben dem Menschen auch in zahlreichen Tierspezies vor, ein Wirkungsmaximum soll dieser Faktor insbesondere in kleinen Arterien über eine Hyperpolarisierung der glatten Gefäßmuskulatur entfalten.

## **1.9. Maßnahmen zur Sicherung der Oxygenierung während ELV**

### **1.9.1. Optimierte Modulation der Beatmungstechnik**

Zur Sicherung einer adäquaten Oxygenierung während ELV bei thoraxchirurgischen Eingriffen muss eine suffiziente Beatmungsstrategie vorbereitet werden. Die Beatmung mit einer  $\text{F}_i\text{O}_2$  von 1,0 ist zwar der erste und einfachste Schritt eine drohende Hypoxämie zu vermeiden, doch ist die Gefahr von Absorptionsatelektasen nicht von der Hand zu

weisen. Die Belegung der nicht ventilierten Lunge mit kontinuierlich positivem Atemwegsdruck ist die weitest verbreitete Methode zur Verbesserung der Oxygenierung während ELV (Kaplan and Slinger 2003, Capan et al. 1980). Der Effekt beruht auf einer erhaltenen Belüftung der Alveolen. Bei schwerer Funktionsbeeinträchtigung der nicht operierten, zur ELV benutzten Lunge (z. B. restriktive Störung wie Pleuraschwarte oder Fibrose) oder aber vorbestehender Missverteilung der Lungendurchblutung zur operierten Lunge kann der Gaswechsel - vornehmlich die  $\text{CO}_2$ -Elimination - während ELV nicht gesichert werden, ohne die Lunge im OP-Feld mit einzubeziehen. Mit Jet-Ventilation bei Pulsfrequenzen zwischen 200 - 300 / min ist der pulmonale Gasaustausch mit Tidalvolumina gesichert, die kleiner als der physiologische Totraum sind. So kann die Lunge im OP-Feld nahezu bewegungslos gehalten und ihre Ausdehnung den Erfordernissen von Eingriff und Gasaustausch angepasst werden (Knüttgen et al. 2001).

### 1.9.2. Pharmakologische Maßnahmen

Pharmakologische Maßnahmen zur Sicherung der Oxygenierung während ELV zielen auf Vasodilatation in der ventilierten und Vasokonstriktion in der nicht ventilierten Lunge ab, d. h. es erfolgt die Umlenkung der Durchblutung von der nicht ventilierten zur ventilierten Lunge, um damit den Rechts-Links-Shunt ( $Q_s/Q_t$ ) zu vermindern. Am Tier wurde mit Infusion von Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  zur Verstärkung der HPV der nicht beatmeten Lunge (Scherer et al. 1985) und Prostaglandin  $E_1$  ( $\text{PGE}_1$ ) zur Vasodilatation in der beatmeten Lunge (Chen et al. 1996) eine Senkung des Rechts-Links-Shunts während ELV bis zu 40% erreicht. Bei 12 Patienten wurde unter  $0,04 \mu\text{g/kg min}$   $\text{PGE}_2$  bei ELV der Rechts-Links-Shunt um 22% vermindert, der  $\text{PaO}_2$  um 75% angehoben (Chen et al. 1996). Die notwendig gezielte Infusion über Pulmonalkatheter in die beatmete Lunge stellt einen Aufwand dar, der klinisch kaum vertretbar (Hedenstierna and Reber 1996) und nur unter den Umständen indiziert ist, in welchen die Thoraxchirurgie bei dem Begleitrisiko pulmonaler Hypertonie routinemäßig und deshalb unter pulmonalvaskulärer Überwachung durchgeführt wird. Das pulmonale Vasokonstringens Almitrindimesilat (Almitrine, Vectarion®), ein Piperazinderivat, gilt als Agonist an peripheren Chemorezeptoren der Aorta und der Carotiden. (Lauble and Diot 1972). In seiner Wirkung ist es vergleichbar mit den Effekten einer Hypoxie. Nach Stimulation der peripheren Chemorezeptoren und einer entsprechenden Zunahme der Impulsrate korrespondierender respiratorischer Neurone führt Almitrine zu einer Steigerung der

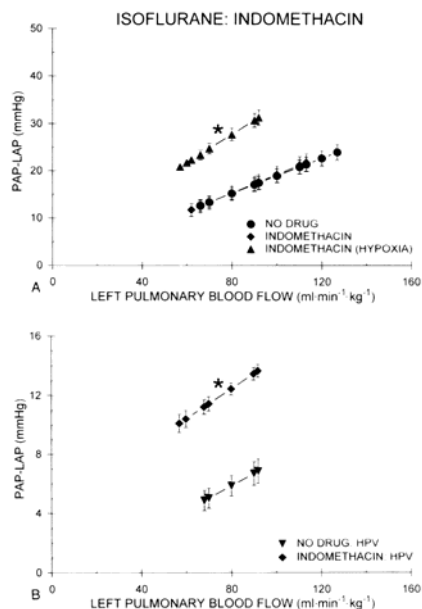
alveolären Ventilation (Georgopoulos et al. 1989). Über den molekularen Wirkmechanismus von Almitrine liegen derzeit nur wenig Informationen vor, es wird jedoch neben der Stimulation der peripheren Chemorezeptoren ein direkt am Gefäß angreifender Mechanismus postuliert, der möglicherweise in einer hypoxiebedingten ATP-Synthesehemmung und konsekutiver Vasokonstriktion gesucht werden muss. (Naeije et al. 1989, Rigoulet et al. 1990, Rounds and McMurty 1981). Über periphere Venen infundiert, bewirkt die Substanz einen Abfall des Rechts-Links-Shunts unter ELV um 50% (Moutafis et al. 2002). Im Doppelblindversuch ließ sich unter ELV die pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung bei Abfall unter 95% durch Almitrine bei 8 von 9 Patienten dauerhaft auf 98% anheben (Dalibon et al. 2004). Almitrine verursacht jedoch nach mehrtägiger Anwendung periphere Neuropathie sowie Laktatazidose und Leberfunktionsstörung (B'chir et al. 1998). Auch muss mit der Steigerung einer vorbestehenden pulmonalen Hypertension gerechnet werden. Dieses Verfahren zur pharmakologischen Senkung des Rechts-Links-Shunts während ELV kann deshalb nur in den seltenen Fällen erwogen werden.

### **1.10. Studienziel**

In der klinischen Praxis ist Isofluran ein Anästhetikum mit Eigenschaften, das es für den Gebrauch in der Thoraxanästhesie attraktiv macht. Hierzu zählt, neben seiner bronchodilatatorischen Wirkung, die gute Steuerbarkeit durch schnelles An- und Abfluten. Dies ist besonders in der Thoraxanästhesie von Interesse, da nach wie vor das Bestreben besteht, die Patienten unmittelbar nach Thoraxeingriffen möglichst frühzeitig zu extubieren.

Die in vitro und in vivo dosisabhängige Hemmung der HPV durch Isofluran geschieht unter Vermittlung von Cyclooxygenasemetaboliten. Der genaue pharmakologische Mechanismus ist bis dato noch nicht sicher geklärt. Es wird vermutet, dass Isofluran durch Stimulation der Cyclooxygenase mit vermehrter Bildung von Prostacyclin-Metaboliten und konsekutiver Vasodilatation eine hypoxieinduzierte HPV-Antwort abschwächen kann. Zusätzlich verstärkt Isofluran einen Anstieg der pulmonalen Gefäßdilatation durch  $\beta$ -Rezeptor-vermittelte Aktivierung der Adenylatcyclase mit vermehrter intrazellulärer Bildung von Zyko-Adenosinmonophosphat (cAMP) und konsekutiver Relaxation der Muskelzelle.

In ihrem Tierversuch mit wachen und isofluran-narkotisierten Hunden haben Lennon und Murray (1996) zeigen können, dass Isofluran die HPV hemmt, dass aber eine Cyclooxygenasehemmung mit Indometazin diesen Effekt inhibiert (Abb. 7).



**Abb. 7:** PAP-LAP/Blutfluss-Diagramm der linken Pulmonalarterie isofluran-anästhesierter Hunde während Normoxie in der Kontrollgruppe, während Normoxie nach Indometazingabe und während Hypoxie nach Indometazingabe (A) und die HPV-Antwort während Isoflurannarkose in der Kontrollgruppe und nach Indometazingabe als Funktion des linken pulmonalarteriellen Blutflusses (B). Die Beziehung PAP/Blutfluss waren in der Kontroll- und Indometazingruppe gleich. Die HPV-Antwort war nach Indometazingabe im Vergleich zur Kontrollgruppe verstärkt (\* $P < 0,01$ ) (Lennon und Murray 1996).

Lennon und Murray et al. bestätigten in ihrer Studie, dass Isofluran als volatiles Anästhetikum das Ausmaß der HPV vermindert. Weiter konnten sie zeigen, dass die Inhibition der Cyclooxygenase durch Indometazin die Stärke der HPV-Antwort intensiviert. Aus den Ergebnissen dieser Untersuchung lassen sich die vasodilatativen Effekte der Metaboliten aus dem Cyclooxygenase-Syntheseweg ableiten. In einer weiteren tierexperimentellen Studie zeigten Leeman et al. (1999) in einem Ölsäure-Modell des akuten Lungenversagens bei 36 Mischlingshunden unter Pentobarbitalnarkose und maschineller Beatmung, dass eine Cyclooxygenaseinhibition mit Indometazin die HPV verstärkt und die Oxygenierung verbessert.

Aus den o. g. tierexperimentellen Studien kann postuliert werden, dass eine Hemmung der Cyclooxygenase durch Ibuprofen während der ELV die Isofluran generierte HPV-Hemmung aufheben und die Oxygenierung verbessern kann.

In der vorliegenden klinischen Studie wollen wir Patienten, die sich einem lungenchirurgischen Eingriff unterziehen und mit Isofluran narkotisiert werden, mit Ibuprofen behandeln und die Wirkung auf die Cyclooxygenasehemmung und auf die Oxygenierung während der ELV messen.

## 2. Methodik

In einer doppelblind-randomisierten klinischen Studie untersuchten wir die Wirkung von Imbun® (Ibuprofen 400 mg intravenös) auf die arterielle Oxygenierung während der Ein-Lungen-Ventilation (ELV) bei geplanten lungenchirurgischen Operationen. Noch vor Narkoseeinleitung wurde den Patienten nach Anlage einer Venenverweilkanüle in randomisierter Form Ibuprofen oder Placebo als Kurzinfusion appliziert. Danach erfolgte eine balancierte Allgemeinanästhesie mit Isofluran, die Intubation mit einem Doppellumentubus (DLT) zwecks Ein-Lungen-Ventilation und die maschinelle Beatmung unter standardisierten Bedingungen. Eine korrekte Lage des endobronchialen DLT-Schenkels konnte stets fiberbronchoskopisch überprüft werden. Arterielle Blutgasproben wurden 10 Minuten nach Narkoseeinleitung während der Zwei-Lungen-Ventilation (ZLV), nach drei definierten Messzeitpunkten in 10-minütigen Abständen unter Ein-Lungen-Ventilation und 10 Minuten nach Rückkehr zur Zwei-Lungen-Ventilation entnommen; die Analyse der Proben erfolgte umgehend nach Entnahme. Gleichzeitig wurden die Beatmungs- und Kreislaufparameter protokolliert. Blutproben aus einer randomisierten Kontrollgruppe wurden zur späteren laborchemischen Bestimmung des Prostaglandinmetaboliten 6-Keto-Prostaglandin  $F_{1\alpha}$  umgehend in speziellen EDTA-Monovetten bei  $-20\text{ °C}$  tiefgefroren.

### 2.1. Patienten

Die Studie wurde durch die zuständige Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität Jena genehmigt. Die Prämedikation erfolgte nach den allgemeinen Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Anaesthesie und Intensivmedizin (DGAI): Neben einer gründlichen Anamneseerhebung erfolgte die eingehende körperliche Untersuchung sowie eine Auswertung der vom Patienten mitgebrachten oder im Krankenhaus erhobenen Vorbefunde. Zu den Einschlusskriterien gehörte neben der schriftlichen Einverständniserklärung des Patienten ein elektiver thoraxchirurgischer Eingriff wie Metastasektomie (Atypische Resektion), Lobektomie, Pneumonektomie und Video-assistierte thorakale Chirurgie (VATS, engl: Video-assisted Thoracic Surgery).

Ausschlusskriterien waren Verständigungsschwierigkeiten bei der Aufklärung, bekannte Unverträglichkeit auf eines der eingesetzten Medikamente, pulmonologische Voroperationen, die Einnahme systemischer Steroide und Nicht-Steroidaler-Antiphlogistika (NSAID) und eine manifeste Niereninsuffizienz mit erhöhten Retentionswerten. Die Patienten behielten sich das Recht vor - ohne Angaben von Gründen - jederzeit von der Studienteilnahme zurückzutreten, wodurch in keinem Falle die Qualität ihrer Behandlung oder ihre ärztliche Betreuung beeinflusst worden wäre. Zu den o. g. Aufnahmekriterien wurden Alter, Geschlecht, Körpergröße, und -gewicht, OP-Indikation, OP-Seite, Lungenfunktionstest, Risikoeingruppierung der American Society of Anesthesiologists (ASA), Klassifikation der New York Heart Association (NYHA), bestehende Vorerkrankungen mit entsprechender Dauermedikation und Allergien im Studienprotokoll dokumentiert.

Die Auswahl der Patienten als Studienteilnehmer erfolgte anhand der individuellen Risikoprofile und der oben genannten Ein- bzw. Ausschlusskriterien. Bejahte der Patient die Studienteilnahme, erfolgte die ausführliche Information über Art, Ablauf und Ziele der Studie und die jeweiligen Messverfahren. Erklärte sich der Patient damit einverstanden, erfolgte die schriftliche Einwilligungserklärung.

## **2.2. Studienmedikation**

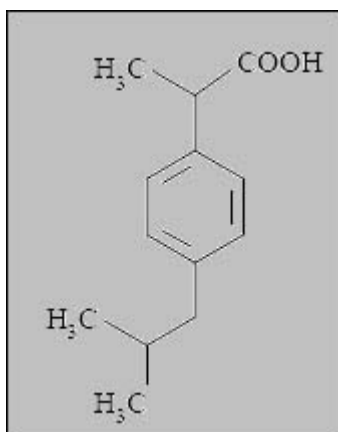
Den Patienten wurde vor Narkoseeinleitung in randomisierter Form ein tiefgefrorenes (-20 °C) Studienpräparat zugeordnet. Nach Anlage eines venösen Zuganges (Flexüle®) wurde die aufgetaute Substanz in einem zeitlichen Intervall von 5-10 min langsam parenteral verabreicht. Bei drohender Unverträglichkeitsreaktion konnte die Infusion so rechtzeitig gestoppt werden.

Die Studienmedikation wurde speziell zur Durchführung dieser klinischen Studie aus einem im pharmazeutischen Handel verfügbaren Produkt (Imbun® intramuskulär, Merckle, Blaubeuren, Deutschland) zur parenteralen Gabe angefertigt und als Injektionsflasche mit 800 mg Trockensubstanz (= 400 mg steriles Ibuprofen-Lysin-Salz, entspr. 234 mg Ibuprofen-Wirksubstanz) geliefert. Zur Herstellung der Stammlösung wurde der Inhalt einer Injektionsflasche mit 23,4 ml sterilen Wassers für Injektionszwecke aufgelöst. Die aufgelöste Substanz ergab eine sterile und pyrogen-freie Lösung mit einer Ibuprofen-Konzentration von 10 mg/ml. Diese Lösung wiederum wurde aseptisch von der Kliniksapotheke der Friedrich-Schiller-Universität Jena in eine sterile und pyrogenfreie 50 ml-fassende transparente Perfusorspritze umgefüllt, durchnummeriert, bis -20 °C

tiefgefroren und zu gleichen Teilen mit Placebopräparaten an die Klinik für Anaesthesiologie und Intensivmedizin der Zentralklinik Bad Berka GmbH geliefert. Die Präparate konnten anhand mitgelieferter versiegelter und lichtundurchlässiger Briefumschläge nach Versuchsende identifiziert werden.

Ibuprofen gehört zu den nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAID), einer Gruppe chemisch heterogener Verbindungen (Abb. 8). Die Substanz ist den Heteroarylpropylsäuren zuzuordnen. Die NSAID hemmen die Cyclooxygenase und damit die Synthese von Prostaglandin  $G_2$  und allen Folgesubstanzen. Allerdings inhibieren diese Stoffe nicht den Metabolismus von Arachidonsäure durch Lipoxygenasen. Die Hemmung der Cyclooxygenase erfolgt kompetitiv, eine Ausnahme hiervon stellt nur die Acetylsalicylsäure dar, die über eine kovalente Bindung sowohl an COX-1 und COX-2 zu einer irreversiblen Blockierung der Cyclooxygenase führt. Die meisten der in der therapeutischen Anwendung befindlichen NSAID hemmen die COX -1 und COX-2 nicht selektiv.

Ibuprofen verfügt über eine analgetische, antipyretische und antiphlogistische Wirkung. Es hemmt die Cyclooxygenase unselektiv und seine Potenz wird höher bewertet, als die des in vielen experimentellen Arbeiten eingesetzten Indometazins (Lewis et al. 1987). Die Substanz ist fast vollständig (99%) an Plasmaproteine gebunden und besitzt eine Halbwertszeit  $t_{1/2}$  von ein bis zwei Stunden. Abgebaut wird Ibuprofen durch ein Cytochrom-P450-Enzym in der Leber. Die Ausscheidung erfolgt überwiegend renal (65%) und weniger biliär (35%) (Forth et al. 1992, Goodman et al. 1999)



**Abb. 8:** Chemische Struktur von Ibuprofen



### 2.3. Einleitungsphase (Zwei-Lungen-Ventilation)

Die Probanden wurden am Vorabend und am OP-Tag 30-45 Minuten vor Narkosebeginn mit dem kurz wirksamen Benzodiazepin Midazolam (Dormicum® 7,5 mg, Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Whylen) per os prämediziert. Eine vier- bis sechsstündige nächtliche Nüchternheit wurde eingehalten. Vor Narkoseeinleitung wurden die Patienten mittels 5-Kanal EKG (Herzfrequenz in Pulsschläge pro Minute), invasiver Blutdruckmessung (systolischer/diastolischer/mittlerer arterieller Blutdruck in mm Hg) und Pulsoxymetrie (periphere Sauerstoffsättigung in %) kontinuierlich überwacht. Die Blutdruckmessung wurde nach Desinfektion und sterilem Abdecken des Vorderarmes durch Punktion der Arteria radialis mit einem 20-G-Katheter (Arrow®) durchgeführt.

Die Blutentnahmen zur arteriellen Blutgasanalyse erfolgten aus diesem Katheter. Bei Bilobektomien und Pneumonektomien sowie bei Patienten mit schweren Vorerkrankungen wurde ein drei-lumiger zentraler Venenkatheter (ZVK, Vygon®) in die Vena jugularis interna der zu operierenden Seite gelegt. Die Anlage des ZVK erlaubte die zentralvenöse Druckmessung (ZVD in mmHg) sowie die perioperative Infusion von Medikamenten.

Die Patienten wurden 5 Minuten in Rückenlage mit reinem Sauerstoff und einem Frischgasflow von 6 - 10 L/min präoxygeniert. Bei stabilen Vitalparametern wurde die Narkose mit 0,15-0,30 mg/kg KG Etomidat (Hypnomidate®) iv, 1 - 4 µg/kg KG Fentanyl (Fa. Curamed) iv und 0,1 mg/kg KG Cisatracurium (Nimbex®, Fa. Organon) iv eingeleitet. Die Narkose führten wir bei allen Patienten standardisiert durch. Nach vierminütiger Maskenbeatmung erfolgte die orale Intubation mit einem Robert-Shaw®-Doppellumentubus (Rüsch®, Ch 37 bei weiblichen Probanden bzw. Ch 39 bei männlichen Probanden). Ein Beatmungsfilter wurde unmittelbar vor das Verbindungsstück des Doppellumentubus positioniert. Anschließend wurden die Patienten kontrolliert beatmet. Die suffiziente Lungenseparation wurde fiberbronchoskopisch (Olympus®) kontrolliert und bei Bedarf der endobronchiale DLT-Schenkel unter direkter Sicht positioniert und die DLT-Funktion überprüft. Die Lage des DLT blieb während der Operation und während der Lagerung des Patienten stets überprüfbar.

Die erste arterielle Blutgasanalyse diente als Ausgangs-BGA und erfolgte 10 Minuten nach Narkoseeinleitung während der Zwei-Lungen-Ventilation. Sämtliche Proben wurden in einem Analysator der Firma Radiometer Copenhagen (ABL 50) gemessen. Das Blut für die Blutgasanalyse wurde in heparinisierte (Liquemin N®, Fa. Hoffmann La Roche, Grenzach-Whylen) 2 ml Spritzen (Fa. Braun) appliziert.

Die Narkose wurde mit Isofluran (Fa. Forene, 1 MAC, 1,2 Vol%) in reinem Sauerstoff ( $F_{iO_2} = 1,0$ ) sowie durch variable Gaben von Fentanyl und Cisatracurium aufrechterhalten. Zur kontrollierten maschinellen Beatmung verwendeten wir Beatmungsgeräte (Einleitung: Sulla<sup>®</sup>, Dräger, Lübeck, Deutschland, OP-Saal: Cicero<sup>®</sup>, Dräger, Lübeck, Deutschland), die in der Lage waren, konstante Atemzugvolumina zu applizieren. Während der Zwei-Lungen-Ventilation beatmeten wir mit einem Atemzugvolumen ( $V_T$ ) von 10 ml/kg KG, einer variablen Atemfrequenz (AF) von 14-18/min und verwendeten einen positiv-endexpiratorischen Druck (PEEP) von 5 cm H<sub>2</sub>O.  $V_T$  und AF wurden in Hinblick auf einen erwünschten end-expiratorischen Kohlendioxidpartialdruck ( $etCO_2$ ) von 30 mmHg variiert. Ein maximaler Atemwegsdruck ( $P_{max}$ ) von 30 mm Hg wurde nicht überschritten. Das Verhältnis von In- zu Expirationszeit (I:E, in sec.) betrug 1:1.

Das Monitoring umfaßte die kontinuierliche Messung der in- und end-expiratorischen Gaskonzentrationen von O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> und Isofluran, der Atemzugvolumina, Atemfrequenzen und Atemwegsdrücke sowie der Cuffdrücke und eine kontinuierliche Temperaturmessung mit einer rektalen Sonde (Datex<sup>®</sup>, Helsinki, Finnland).

Zum Schutz vor Auskühlung und zur Aufrechterhaltung einer normothermen Körpertemperatur (~ 37 °C), erhielten die Patienten prä –und intraoperativ eine Warmtouch-Decke (Mallinckrodt<sup>®</sup>, St. Louis, USA). Zusammen mit den Chirurgen wurde der Patient in Seitenlage gebracht, so dass die zu operierende Lungenseite nach oben gelagert wurde. Vor OP-Beginn applizierten wir zur perioperativen antibiotischen Prophylaxe 2g Cefazolin (Cephazolin<sup>®</sup>, Fresenius Kabi, Bad Homburg) intravenös.

## **2.4. Studienphase (Ein-Lungen-Ventilation)**

Nach abgeschlossener Seitenlagerung des Patienten wurde vor Beginn der Ein-Lungen-Ventilation (in der Regel 20 Minuten vor Eröffnung der thorakalen Pleura parietalis nach einer lateralen Thorakotomie) erneut eine fiberoptische Lagekontrolle des Doppellumentubus durchgeführt, um eine einwandfreie Tubuslage während der Ein-Lungen-Ventilation zu gewährleisten. Mit Ausnahme eines variablen Atemzugvolumens ( $V_T$ ) von 6-8 ml/kg KG, beatmeten wir die Patienten unter den gleichen Bedingungen wie in der Einleitungsphase unter Zwei-Lungen-Ventilation, um einen Atemwegsdruck von 30 cm H<sub>2</sub>O nicht zu überschreiten.

Das kontinuierliche Monitoring und die Narkoseführung wurden aus der Einleitungsphase übernommen und während der Ein-Lungen-Ventilation fortgesetzt. Nach Einstellung der Ein-Lungen-Ventilation öffneten wir das Beatmungsventil am Verbindungsstück des Doppellumentubus zur Druckentlastung der separierten und von der Beatmung ausgeschalteten Lunge. Danach warteten wir 20 Minuten bis zur Ausbildung eines respiratorischen Gleichgewichts ("steady state") unter Ein-Lungen-Ventilation. Nach Eröffnung der Pleura parietalis der Thoraxhöhle ( $t=0$ ), visuelle Kontrolle des intrathorakalen Situs mit kollabierter Lunge) warteten wir noch 10 Minuten bis zur ersten arteriellen Blutgasanalyse während der Ein-Lungen-Ventilation (10' nach  $t=0$  = ELV1). Danach folgten in 10 minütigen Abständen noch zwei weitere Blutgasproben (20' und 30' nach  $t=0$  = ELV2 und ELV3). Außerdem wurden zu jedem Messzeitpunkt pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung ( $SpO_2$ ), Herzfrequenz (HF), arterieller Mitteldruck (MAP), endexpiratorischer Kohlendioxidgehalt ( $etCO_2$ ), Atemzugvolumen ( $V_T$ ), Atemfrequenz (AF), Atemminutenvolumen (AMV), positiver endexpiratorischer Beatmungsdruck (PEEP), Beatmungsmitteldruck (Plateau), Beatmungsspitzen- druck (Peak), inspiratorische Sauerstoffkonzentration ( $FiO_2$ ), Atemzeitverhältnis (I:E) und expiratorische Isoflurankonzentration (ISO  $et$ ) kontinuierlich erfaßt und auf dem Monitor visuell dargestellt. Die arterielle Blutgasanalyse diente zur Bestimmung des pH-Wertes, des Base excess (BE), der gemessenen Oxyhämoglobinfraction im Gesamthämoglobin als Maß für die Sauerstoffsättigung ( $O_2Hb$ ), des Sauerstoffpartialdruckes ( $PaO_2$ ), der arteriellen Sauerstoffsättigung ( $SaO_2$ ), des Kohlendioxidpartialdruckes ( $PaCO_2$ ) sowie des Methämoglobins (MetHb). Um die Bedingungen des Studienprotokolls zu erfüllen, mußten mindestens drei aufeinander folgende arterielle Blutgasanalysen unter Ein-Lungen-Ventilation in 10-Minuten-Abständen gemessen werden.

Kam es während der Messreihe zu einer Unterschreitung der pulsoxymetrischen Sauerstoffsättigung von 91%, so wurde die separierte Lunge nach Absprache mit den Chirurgen vorübergehend belüftet. Nach erneuter Umstellung auf die Ein-Lungen-Ventilation und respiratorischer Äquibration mußte die gesamte Messreihe (drei Messzeitpunkte) wie oben beschrieben wiederholt werden. Weitere Ereignisse konnten zum Abbruch der Meßreihe führen:

- die Belüftung der separierten Lunge auf Wunsch der Operateure
- erneute Bronchoskopie zur Überprüfung der Tubuslage
- eine insuffiziente Lungenseparation durch eine Tubusfehl- lage
- Absetzen der Arteria pulmonalis durch die Operateure

## 2.5. Ausleitungsphase (Zwei-Lungen-Ventilation)

Nach Beendigung des Eingriffs und nach Anlage thorakaler Drainagen wurden die Patienten nach Absprache mit den Operateuren unter konventioneller Zwei-Lungen-Ventilation (Ausnahme: Pneumonektomie) beatmet. Die letzte Blutgasanalyse wurde nach 10 Minuten unter Zwei-Lungen-Ventilation als Abschluß-BGA gemessen. Die Narkoseausleitung erfolgte unter oralem und endobronchialen Absaugen und Extubation bei adäquater Spontanatmung, Oxygenierung und Reaktion des Patienten auf Ansprache in Rückenlage. Die Postoperative Überwachung der Patienten erfolgte auf der thoraxchirurgischen Intermediate-Care-Station. Sofern eine Nachbeatmung der Patienten erforderlich war, wurden sie mit einem orotrachealen Tubus (Magill®) umintubiert und auf der Intensivstation weiterbetreut.

## 2.6. Nachweis des Prostacyclinmetaboliten 6-keto-Prostaglandin F<sub>1α</sub>

In einer randomisierten Kontrollgruppe wurde Blut in speziellen EDTA-Monovetten parallel zu den 0 und drei Messzeitpunkten während der Ein-Lungen-Ventilation abgenommen. Diese Kontroll-Proben dienten zur Verifizierung der Ibuprofen-Wirkung während der Ein-Lungen-Ventilation durch Bestimmung des Prostacyclinmetaboliten 6-Keto-Prostaglandin F<sub>1α</sub> (6-keto-PGF<sub>1α</sub>) im Plasma.

Da der vasoaktive Arachidonsäuremetabolit Prostacyclin nur eine sehr kurze Halbwertszeit hat, musste sein stabiler, nicht-enzymatisches Hydrolyseprodukt 6-keto-Prostaglandin F<sub>1α</sub> mit einem kommerziellen Enzymimmunoassay (EIA)-Test-Kit bestimmt werden. Dieses EIA-System arbeitet nach folgendem Prinzip: Der nachzuweisende Analyt (6-keto PGF<sub>1α</sub>) der zu untersuchenden Probe konkurriert mit einer konstanten Menge Tracer (mit 6-keto-PGF<sub>1α</sub> gekoppelte Acetylcholin-Esterase) um eine limitierte Anzahl von Bindungsstellen von 6-keto-PGF<sub>1α</sub>-spezifischem Kaninchen-Antiserum. Da die Konzentration von Tracer konstant ist, die Konzentration von 6-keto-PGF<sub>1α</sub> aus den zu untersuchenden Proben aber variiert, ist die Menge von gebundenem Tracer umgekehrt proportional zur 6-keto-PGF<sub>1α</sub>-Konzentration in der Probe. Die aus dem Analyt oder dem Tracer, sowie den Antikörpern bestehenden Immunkomplexe wurden durch monoklonale Anti-Kaninchen-Antikörper, welche auf der Mikrotiterplatte fixiert sind, gebunden. Nach einer bestimmten Inkubationszeit wurde die Platte mehrmals gewaschen, um nicht gebundene Reagenzien zu entfernen.

Nun wurde ein chromogenes Substrat (Acetylthiocholin und 5,5'-dithio-bis-(2-Nitrobenzoesäure)) zugegeben, und durch das Enzym Acetylcholinesterase des gebundenen Tracers in 5-thio-2-Nitrobenzoesäure umgewandelt. Die Intensität der entstehenden gelben Farbe, welche photometrisch bei 412 nm bestimmt wurde, war proportional zur Menge des gebundenen Tracers. Dieser wiederum war umgekehrt proportional zur Menge des Analyts in der Probe. Bis zur Untersuchung der Perfusatproben wurden diese bei  $-20^{\circ}\text{C}$  gelagert.

## **2.7. Statistik**

Zur statistischen Analyse der Messdaten haben wir eine multivariate Varianzanalyse angewandt. Dieser Test erlaubt eine Aussage bezüglich der Behandlung (Ibuprofengruppe oder Placebogruppe) und der Zeit ELV1, ELV2, ELV3 oder deren Wechselwirkung. Ein  $p < 0,05$  wurde als statistisch signifikanter Unterschied für beide Gruppen definiert. Alle Werte sind als Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler dargestellt. Zur statistischen Analyse wurde das Computerprogramm Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, USA) verwendet.

### 3. Ergebnisse

In unserer klinischen Studie untersuchten wir an 116 thoraxchirurgisch behandelten Patienten die Wirkung von Ibuprofen (n = 56) bzw. die Wirkung von Placebo (n = 63) während ELV auf die

1. Cyclooxygenasehemmung
2. Oxygenierung.

Die Einleitung der Narkose erfolgte bei allen Patienten gewichtsadaptiert mit Fentanyl, Etomidate und Cisatracurium und wurde perioperativ mit 1,2 Vol % (1 MAC) Isofluran bei  $F_{iO_2} = 1,0$  und intermittierender Gabe von Fentanyl und Cisatracurium fortgesetzt.

#### 3.1. Demographische Daten

Die Patientengruppen waren hinsichtlich ihrer demographischen Daten sowie der operativen Eingriffe vergleichbar (Tabelle1).

**Tabelle 1:** Demographische Daten und operative Eingriffe

	Ibuprofengruppe (n = 56)	Placebogruppe (n = 63)
Alter (Jahre)	63 (23-78)	65 (20-80)
Gewicht (kg)	76±1*	78±1*
Körpergröße (cm)	171±1*	172±1*
Männlich/Weiblich	39/14	48/15
Metastasektomie	20	20
Lobektomie	24	36
Pneumonektomie	12	7
Rechts- /Links- Thorakotomie	31/25	38/25

Mittelwert ± Standardfehler

### 3.2. Respiratorische Variablen und Ventilationsparameter unter ELV

Während der ELV in Seitenlage blieben Atemzugvolumen (AZV), Atemfrequenz (AF), PEEP und der Beatmungsspitzenenddruck ( $P_{\max}$ ) zu jeder Phase der Studie unverändert. Diese Parameter wurden ständig kontrolliert und bei Bedarf angepasst. Als Zielgrößen für die Einstellung der Ventilationsparameter dienten ein PEEP von 5 cm H<sub>2</sub>O, ein Beatmungsspitzenenddruck zwischen 25-30 cm H<sub>2</sub>O und eine Atemfrequenz zwischen 12-15 / min, wodurch eine Normoventilation angestrebt wurde (Tabelle 2).

**Tabelle 2:** Respiratorische Variablen und Ventilationsparameter unter ELV

	Ibuprofengruppe (n = 56)			Placebogruppe (n = 63)		
Zeit (min) nach Beginn ELV	10	20	30	10	20	30
$P_aCO_2$ (mmHg)	36±0,8	35±0,7	35±0,7	37±0,6	36±0,6	35±0,6
AZV (ml/kg)	7,6±0,2	7,5±0,2	7,6±0,2	7,7±0,2	7,7±0,2	7,5±0,2
AF (/min)	14±0,3	14±0,3	13±0,3	14±0,2	14±0,2	14±0,2
$P_{\max}$ (cm H <sub>2</sub> O)	26±0,3	26±0,4	26±0,3	27±0,3	27±0,4	27±0,4

Messung 10, 20, und 30 Minuten nach ELV-Beginn, Mittelwert ± Standardfehler, Ibuprofengruppe versus Placebogruppe

### 3.3. Die Wirkung von Ibuprofen bzw. Placebo auf die Hämodynamik unter ELV

Herzfrequenz und mittlerer arterieller Druck (MAP) waren in beiden Gruppen vergleichbar (Tabelle 3).

**Tabelle 3:** Hämodynamische Parameter unter ELV

	Ibuprofengruppe (n = 56)			Placebogruppe (n = 63)		
Zeit (min) nach Beginn ELV	10	20	30	10	20	30
MAP (mmHg)	87±2,1	83±1,7	83±1,6	90±2,2	84±2,0	82±2,0
HF (/min)	78±2,33	78±2,2	75±2,2	78±1,9	78±1,5	77±1,5

Messung 10, 20, und 30 Minuten nach ELV-Beginn, Mittelwert ± Standardfehler,  
MAP = mittlerer arterieller Druck, Ibuprofengruppe versus Placebogruppe

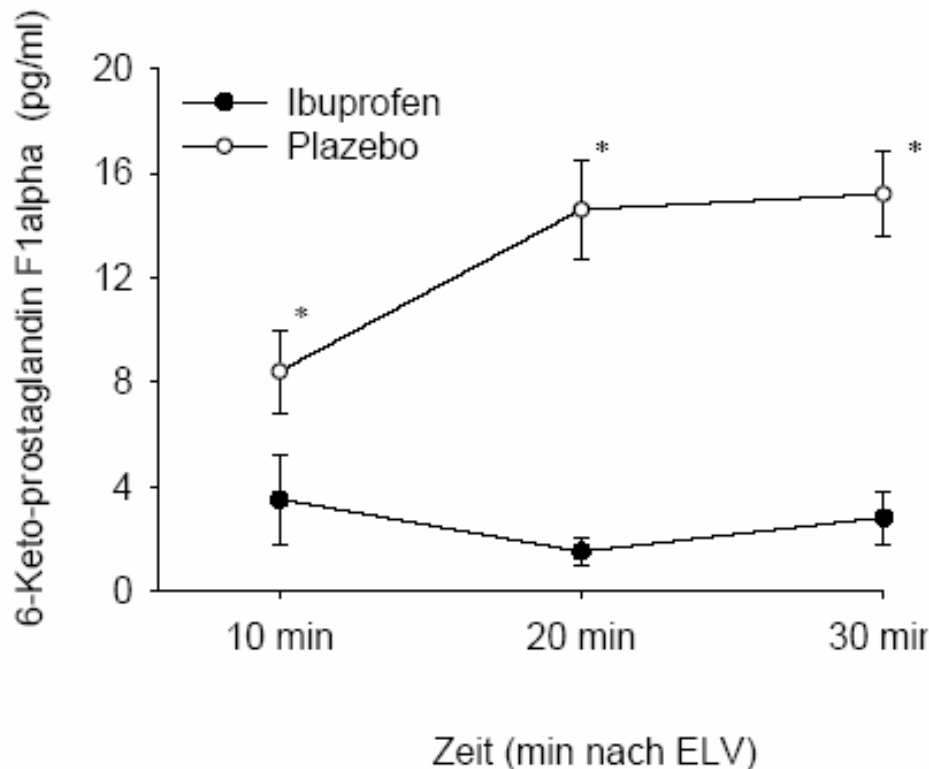
### 3.4. Die Wirkung von Ibuprofen bzw. Placebo auf die Cyclooxygenasehemmung

Die Plasmakonzentration von 6-Keto-Prostaglandin  $F_{1\alpha}$  (6-keto-PGF $_{1\alpha}$ ) war 10, 20 und 30 Minuten nach ELV-Beginn in der Placebogruppe signifikant höher ( $p < 0,01$ ) als in der Ibuprofengruppe. In der Placebogruppe betrug der 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ -Mittelwert 10 Minuten nach ELV-Beginn  $8,4 \pm 1,6$  pg/ml, nach 20 Minuten  $14,6 \pm 1,6$  pg/ml und nach 30 Minuten  $14,8 \pm 1,6$  pg/ml. In der Ibuprofengruppe war der 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ -Mittelwert 10 Minuten nach ELV-Beginn  $3,5 \pm 1,7$  pg/ml, nach 20 Minuten  $1,5 \pm 0,5$  pg/ml und nach 30 Minuten  $2,8 \pm 1,0$  pg/ml (Abb. 9).

Vergleicht man in der Placebogruppe die mittlere gemessene 6-Keto-Prostaglandin  $F_{1\alpha}$  (6-keto-PGF $_{1\alpha}$ )-Plasmakonzentration des ersten Messzeitpunktes (10 Minuten nach ELV-Beginn) mit den Werten des zweiten bzw. dritten Messzeitpunktes (20 bzw. 30 Minuten



nach ELV-Beginn), so ergibt sich für das 6-keto-PGF<sub>1α</sub> ein signifikanter Anstieg von  $8,4 \pm 1,6$  pg/ml auf  $14,6 \pm 1,6$  pg/ml bzw.  $14,8 \pm 1,6$  pg/ml ( $p < 0,01$ ). Die laborchemische Bestimmung der Plasmakonzentration von 6-Keto-Prostaglandin F<sub>1α</sub> (6-keto-PGF<sub>1α</sub>) erfolgte mittels Enzymimmunoassay Biotrak (EIA) System kit, Amersham Biosciences UK limited, Buckinghamshire, Großbritannien.



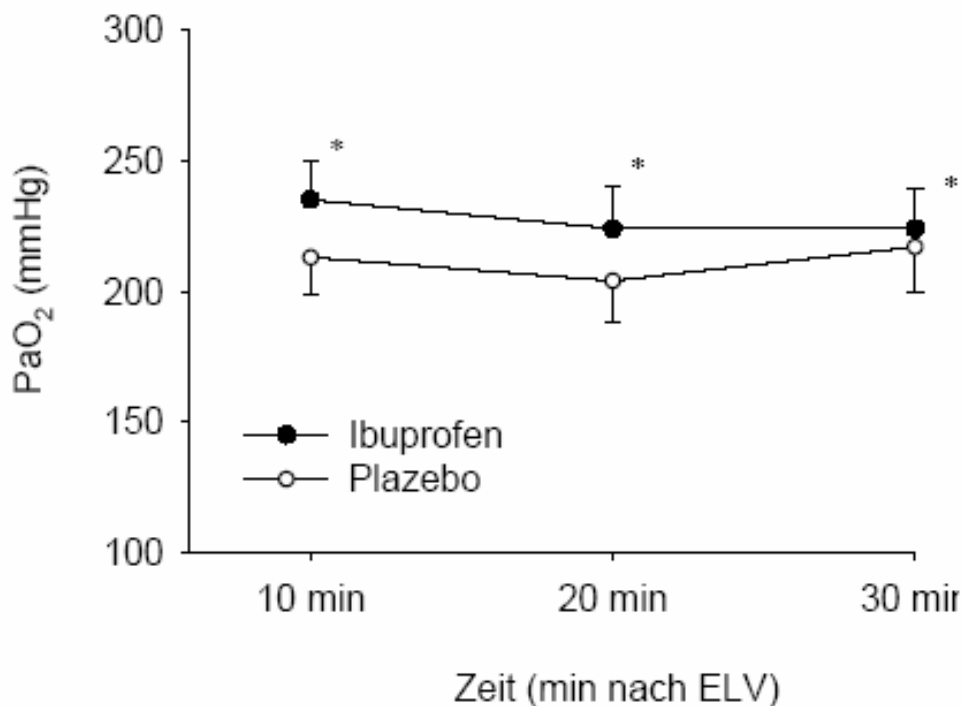
**Abb. 9:** Plasmakonzentration des stabilen Prostaglandinmetabolits 6-Keto-Prostaglandin F<sub>1α</sub> (pg/ml) 10, 20 und 30 min nach ELV-Beginn, Mittelwerte  $\pm$  Standardfehler, \*( $p < 0,01$ ) Ibuprofengruppe versus Placebogruppe

### 3.5. Die Wirkung von Ibuprofen bzw. Placebo auf die Oxygenierung unter ELV

In beiden Gruppen gab es keinen signifikanten Unterschied ( $p = ns$ ) der Oxygenierung während der drei Messzeiten in ELV.

In der Ibuprofengruppe betrug der PaO<sub>2</sub>-Mittelwert 10 Minuten nach ELV-Beginn  $229 \pm 15$  mmHg, nach 20 Minuten  $219 \pm 15$  mmHg und nach 30 Minuten  $224 \pm 15$  mmHg.

In der Placebogruppe war der  $\text{PaO}_2$ -Mittelwert 10 Minuten nach ELV-Beginn  $210 \pm 14$  mmHg, nach 20 Minuten  $204 \pm 16$  mmHg und nach 30 Minuten  $214 \pm 16$  mmHg (Abb. 10).



**Abb. 10:**  $\text{PaO}_2$ -Verlauf (mmHg) 10, 20 und 30 min nach ELV-Beginn,  $\text{PaO}_2$  = arterieller Sauerstoffpartialdruck, Mittelwerte  $\pm$  S, \* (p = nicht signifikant) Ibuprofengruppe versus Placebogruppe

Eine Hypoxämie ( $\text{PaO}_2 < 70$  mmHg) kam bei 3 Patienten in der Ibuprofengruppe und bei 6 Patienten in der Placebogruppe vor (p = nicht signifikant). Eine Desaturierung (pulsoximetrische Sättigung  $< 91$  %) kam nur bei einem Patienten vor.

Zusammenfassend gilt es festzuhalten, dass Ibuprofen über eine effektive Cyclooxygenasehemmung während ELV offensichtlich in der Lage ist durch eine Isofluran induzierte Prostaglandin-Synthesesteigerung (Keto-Prostaglandin  $\text{F}_{1\alpha}$ ) die Hemmung der HPV zu verhindern, dass aber dieser Effekt nicht zur Verbesserung der Oxygenierung führt.

#### 4. Diskussion

In der vorliegenden klinischen Studie untersuchten wir die Wirkung von Ibuprofen bzw. von Placebo auf die Prostaglandinkinetik und auf die Oxygenierung bei einer dosiskonstanten Inhalationsanästhesie mit Isofluran während ELV. Dabei konnten wir für Placebo unter ELV einen statistisch signifikanten Anstieg der Plasmakonzentration des stabilen Prostaglandinmetabolits 6-Keto-Prostaglandin  $F_{1\alpha}$  (6-keto-PGF $_{1\alpha}$ ) nachweisen. Als Ausdruck einer effektiven perioperativen Cyclooxygenasehemmung konnte für Ibuprofen dieser Effekt nicht abgeleitet werden. Als weiteres wesentliches Ergebnis dieser Studie haben wir festgestellt, dass zu keinem Messzeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen der Ibuprofengruppe und der Placebogruppe im Bezug auf die Oxygenierung während ELV auftrat.

Die transpulmonale Shuntfraktion ( $Q_s/Q_t$ ) bestimmt die systemische arterielle Oxygenierung während der Einlungenventilation. Die Shuntfraktion hängt von dem Ventilations-Perfusions-Mismatch innerhalb der beatmeten Lunge und - im Wesentlichen - von der Quantität der Durchblutung der nicht-ventilierten Lunge ab. Die HPV ist ein Determinant der Perfusion der nicht-ventilierten Lunge. Die Perfusion der nicht-beatmeten Lunge ist ein wesentlicher Determinant der Shuntfraktion und somit der Oxygenierung. Ziel des anästhesiologischen Managements während der ELV muss es daher sein, alle Faktoren zu minimieren, die mit einer Reduktion der HPV und somit einer möglichen Steigerung der Shuntfraktion einhergehen.

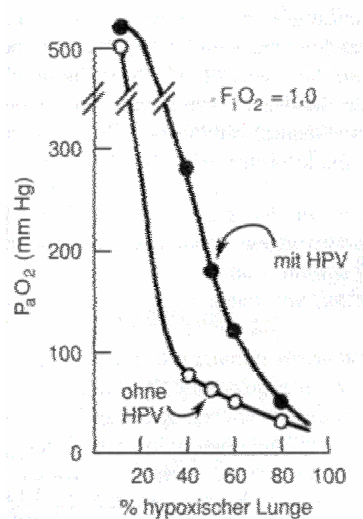
Es ist in mehreren in vitro Versuchen gezeigt worden, dass Inhalationsanästhetika (so auch Isofluran) die HPV senkt. Die tierexperimentelle Studie von Lennon und Murray (1996) zeigt in Untersuchungen an wachen und anästhesierten Hunden, dass Isofluran die HPV auch in vivo hemmt. Allerdings konnte die Arbeitsgruppe auch zeigen, dass eine Cyclooxygenasehemmung bei isofluran-anästhesierten Hunden zu einer Aufhebung der Effekte des Isofluran auf die HPV führte. Das Ergebnis dieser Studie deckt sich mit der Vorstellung, dass die isofluran-generierte Signalübertragung auf Prostaglandinmetabolite zur Stimulation der Adenylatcyclase führt, wodurch die intrazelluläre cAMP-Produktion gesteigert wird. Der cAMP-Anstieg wiederum führt zur Aktivierung der sympatho-adrenergen Vasodilatation in der arteriellen Lungenstrombahn.

Angeregt von dieser Studie haben wir unter klinischen Bedingungen untersucht, inwieweit eine Cyclooxygenasehemmung mit Ibuprofen die Oxygenierung während einer isoflurangeführten Narkose unter Einlungenventilation beeinflusst.

Unsere Untersuchung zeigt, dass die Plasmakonzentration von 6-Keto-Prostaglandin  $F_{1\alpha}$ , ein stabiles und somit gut messbares Produkt der Cyclooxygenase, zu allen 3 Messzeitpunkten nach ELV-Beginn in der Placebogruppe signifikant höher war als in der Ibuprofengruppe. Ibuprofen ist über eine effektive Cyclooxygenasehemmung offensichtlich in der Lage, eine gesteigerte Prostaglandin-Synthese zu hemmen. Dieser Effekt zeigte sich nicht nur in unserer Untersuchung bei einer dosiskonstanten Inhalationsanästhesie mit Isofluran während Einlungenventilation, sondern konnte auch in einer klinischen Studie von Brinkmann und Seeling (1997) nachgewiesen werden. Gegenstand dieser Studie war der Einfluss einer Cyclooxygenasehemmung durch intravenös appliziertes Ibuprofen auf die Prostaglandinfreisetzung und auf den pulmonalen Gasaustausch bei abdominalen Eingriffen während einer sog. Eventrationsreaktion: Kreislaufreaktion während Darmmanipulation.

Es zeigte sich in der Placebogruppe bereits nach 5 min nach Eventration ein Anstieg der Plasmakonzentration des 6-Keto-Prostaglandin  $F_{1\alpha}$  um das 20 – 30 fache. Die Arbeitsgruppe kam zu dem Ergebnis, dass die präoperative Ibuprofengabe die endogene Prostaglandinausschüttung mit konsekutivem Anstieg der pulmonalen Shuntfraktion nach Eventration inhibiert, dass sich daraus aber keine signifikante Änderung des pulmonalen Gasaustausches – respektive der Oxygenierung – ableiten lässt. Einschränkend muss erwähnt werden, dass die untersuchten Messreihen von Brinkmann und Seeling im Unterschied zu unserer Studie in Zweilungenventilation durchgeführt wurden. Während ZLV ist mit einer  $FiO_2$  von 1,0 mit einer transpulmonalen Shuntfraktion von etwa 10% zu rechnen.

Der HPV- Mechanismus als Determinant der Perfusion der nicht-ventilierten Lunge oder Lungenanteile hingegen entwickelt ab einer Shuntfraktion von 20 - 30% eine maximale Ausprägung (Abb. 11), so dass eine Modulation des HPV-Effektes mit Wirkung auf die Oxygenierung in dieser Studie zu vernachlässigen ist.



**Abb. 11:** Auswirkungen von inspiratorischer Sauerstoffkonzentration und hypoxisch pulmonaler Vasokonstriktion auf den arteriellen Sauerstoffpartialdruck ( $P_aO_2$ ) (Benumof 1985).

Die Ergebnisse dieser Studie sind konform mit der gemessenen Verdoppelung der Plasmakonzentration von 6-Keto-Prostaglandin  $F_{1\alpha}$  in der Placebogruppe von 8,4 pg/ml auf nahezu 15 pg/ml - 10 bzw. 20 min nach ELV-Beginn insbesondere der Kontrollen in unseren Versuchsreihen. Offensichtlich werden durch chirurgische Manipulationen in der Thoraxchirurgie (physikalische Stimuli durch Kompression bzw. Retraktion der pulmonalen Gefäße nach Eröffnen der Pleura) lokale vasodilatorische Mediatoren aus der Lunge freisetzt, die die Durchblutung der oben liegenden Lunge modulieren und damit die Shuntfraktion verändern können (Grover 1985, Piper et al. 1971).

Trotz der nachgewiesenen suffizienten Hemmung der Cyclooxygenase gab es keinen signifikanten Unterschied der Oxygenierung während der drei Messzeiten in ELV. Eine mögliche Erklärung, warum die Cyclooxygenasehemmung die Oxygenierung nicht besserte, wäre, dass die HPV-Modulation primär eingeschränkt bzw. der Effekt auf die HPV per se zu gering ausgeprägt war, um eine messbare Wirkung zu erzielen. Viele Patienten leiden an Erkrankungen, die eine effektive HPV-Antwort schwächen. Zum Beispiel Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) oder Patienten mit Lebercirrhose haben eine beeinträchtigte HPV-Antwort (Peinado et al. 2002, Baraka et al. 2003, Daoud et al. 1972). In unserem Studienkollektiv litten 36 von 116 Patienten an einer COPD.

Eine weitere statistische Analyse in dieser kleinen Subgruppe war nicht möglich. Gleichwohl kann diese Subpopulation die Ergebnisse beeinträchtigt haben.

Auch bei fixierter Perfusionsminderung durch größere pulmonale Raumforderungen kann die Perfusion der nicht-beatmeten Lunge auf minimale Werte reduziert sein, so dass für eine Beeinflussung durch die HPV kaum Raum bliebe. Auch in solchen Fällen kann eine Generierung der Cyclooxygenasehemmung auf die Oxygenierung nicht erwartet werden.

Die Co-Medikation der Studienpatienten mit Kalzium-Kanal-Blocker oder Nitrate können die HPV-Antwort modifizieren. 60 Patienten unserer Studie nahmen vasoaktive Substanzen als Dauermedikation ein. Bezüglich einer Beeinflussung der HPV durch vasoaktive Medikamente gibt es zahlreiche Veröffentlichungen. Die meisten Vasodilatoren, wie Nitroglycerin (Dumas et al. 1996, D'Oliveira et al. 1981) Nitroprussid (Johnson et al. 1992) und Nifedipin (Burghuber 1987) hemmen die HPV und Verstärken das Ventilations-Perfusions-Mismatch durch eine Verminderung des pulmonalen Widerstandes, wobei der Abfall der Oxygenierung meist geringer ausfällt als erwartet. Die meisten systemisch wirkenden Vasokonstriktoren verbessern paradoxerweise die Oxygenierung in der Regel nicht, wahrscheinlich weil sie bevorzugt auf die Gefäße der ventilierten Lunge wirken und über diesen Effekt die HPV vermindern (Furman et al. 1982, Graham et al. 1983, Cheung and Barrington 2001, Marin et al. 1979).

Die HPV-Inhibierung durch Hypokapnie mit Alkalose, verursacht durch Hyperventilation während der ELV, führt aus zwei Gründen zur HPV-Hemmung. Zum einen bedingt die hyperventilierte Lunge einen erhöhten Atemwegsdruck (Paw), der wiederum eine Steigerung des PAP und damit eine Blutumleitung zur nicht ventilierten Lunge hervorruft. Zum anderen wirkt ein erniedrigtes  $\text{PaCO}_2$  direkt vasodilatatorisch in der hypoxischen Lunge (Bindslev et al. 1985). Eine Hyperkapnie führt über eine Vasokonstriktion in der ventilierten Lunge zur HPV-Abschwächung (Brimioulle et al. 1990, Loeppky et al. 1992). Das Auftreten einer statistisch signifikanten Hypokapnie bzw. Hyperkapnie konnte in unserer Studie ausgeschlossen werden. Die ELV beeinflusst den  $\text{PaCO}_2$  wesentlich weniger als den  $\text{PaO}_2$ . Zwar wird in der Durchblutung der nicht belüfteten Lunge kein  $\text{CO}_2$  eliminiert, doch wird wegen des linearen Verlaufs der  $\text{CO}_2$ -Dissoziationskurve in der Durchblutung der ventilerten, nicht operierten Lunge eine entsprechend höhere Menge  $\text{CO}_2$  abgegeben (Triantafillou et al. 2003). Der  $\text{PaO}_2$  steigt unter ELV (bei gleichem Atemminutenvolumen) zunächst an, fällt aber mit Ausprägung der HPV auf gering erhöhte Werte zurück (Kerr et al. 1973, Hatch 1966).

Grundsätzlich kann auch die Hypothese aufgestellt werden, dass bei Patienten in Seitenlage während der ELV die Perfusionsverteilung zwischen der oberen und unteren Lunge maximal ausgeprägt ist und eine Beeinflussung durch HPV-Modulation nicht mehr möglich ist. Die Schwerkraft verursacht einen vertikal wirkenden Gradienten in der Verteilung des pulmonalen Blutflusses, wonach die Durchblutung in der unteren (abhängigen) Lunge stets deutlich höher ist als in der oben gelegenen (nichtabhängigen), und damit die Oxygenierung begünstigt wird. Es wird postuliert, dass in Seitenlage und bei Kollaps der oberen (nichtbeatmeten) Lunge die Perfusionsverteilung 20:80 zugunsten der unteren Lunge verändert ist (Benumof 1991). Groh et al. (1995) zeigten, dass die Durchblutung der oberen, nicht belüfteten Lunge nach einem Wechsel von Rücken- in Seitenlage um ca. 50 % zugunsten der unteren, belüfteten Lunge abnimmt. Diese Aussage wird durch Untersuchungen von Bardoczky et al. (2000) und Watanabe et al. (2000) unterstützt. Sie verglichen  $\text{PaO}_2$ -Werte von Patienten, bei denen ELV in Rückenlage durchgeführt wurden mit den  $\text{PaO}_2$ -Werten von Patienten, die sich während der ELV in Seitenlage befanden. Hierbei stellte sich heraus, dass der  $\text{PaO}_2$  bei geschlossenem Thorax in Seitenlage stets höher war als in Rückenlage.

Die Umverteilung der Perfusion in Seitenlage kann bewirken, dass Isofluran während der ELV keine Wirkung auf die Perfusion der nicht beatmeten Lunge hat. Während der ELV reduziert die HPV den Shuntfluß durch Umleitung des Blutes von der nicht belüfteten zur belüfteten Lunge und vermindert damit den Abfall des  $\text{PaO}_2$ . In vitro und im Tierexperiment vermindern volatile Anästhetika, respektive Isofluran, dosisabhängig die HPV (Ishibe et al. 1993, Lennon und Murray 1996, Marshall et al. 1984, Eisenkraft 1990). Die unkritische Übertragung dieser experimentellen Befunde in die Klinik würde zu der Annahme führen, dass volatile Anästhetika den pulmonalen Shuntfluss steigern und den  $\text{PaO}_2$  senken müssten, da nach den experimentellen Studien davon ausgegangen werden kann, dass auch Isofluran beim Menschen die HPV hemmt. Allerdings zeigen mehrere in vivo und klinische Studien über die HPV-Hemmung durch volatile Anästhetika nicht wie erwartet eine Verschlechterung der Oxygenierung. So untersuchten Rogers und Benumof (1986) an 20 intravenös anästhesierten Patienten, die sich einer Thorakotomie unterziehen mußten, die Wirkung von Halothan und Isofluran auf die arterielle Oxygenierung während der ELV. Dabei wurde in der Phase der ELV ein Wechsel der Anästhetika von intravenös auf volatil und umgekehrt vorgenommen. Die nach vorangegangener Stabilisierung in der Halothan- und Isoflurangruppe gemessenen  $\text{PaO}_2$ -Werte blieben, verglichen mit denen unter Verwendung der intravenösen Anästhetika Ketamin oder Methohexal, unverändert.

Hämodynamisch kam es bei Applikation von Halothan oder Isofluran zu keiner signifikanten Abnahme von HZV,  $Q_s/Q_t$  und  $PvO_2$ . Diese Ergebnisse wurden von Carlsson et al. (1987) bestätigt. Sie verglichen in ihren klinischen Studien Enfluran und Isofluran mit Phenobarbital und konnten für beide Inhalationsnarkotika keine Reduktion der HPV nachweisen. Die unterschiedlichen Ergebnisse von in vitro und in vivo Studien bezüglich HPV-Beeinflussung durch volatile Anästhetika liegen in den Unterschieden der beiden Methoden begründet. In vitro Versuchsanordnungen sind, bedingt durch Pumpenperfusion der Lunge, fehlenden systemischen Kreislauf und fehlender nervaler Funktion wesentlich einfacher zu kontrollieren als die komplexeren in vivo Untersuchungen und Studien unter klinischen Kautelen. Das Ergebnis unserer Studie - keine Änderung der Oxygenierung während ELV unter Cyclooxygenasehemmung bei dosiskonstanter Inhalationsanästhesie mit Isofluran - steht im Einklang mit den Ergebnissen der oben aufgeführten in vivo und klinischen Studien.

Auch wenn Isofluran (1 MAC) die HPV beeinflussen würde, wie von Domino 1986 postuliert, so würde der Effekt auf die transpulmonale Perfusion nur 4 - 5% ausmachen. Domino et al. untersuchten in ihrer Studie die Isofluranwirkung auf die regionale HPV an Hunden. Während die rechte Lunge mit 100% Sauerstoff beatmet wurde, erhielt die linke Lunge ein hypoxisches Gasgemisch und Isofluran in steigenden Dosierungen. Hierunter kam es dosisabhängig zur Erhöhung des intrapulmonalen Shuntes und Abfall des  $PaO_2$ . Das Ergebnis dieses Experimentes zeigt die direkte Wirkung von Isofluran auf die HPV, da Faktoren, die ebenso die HPV beeinflussen können, hier konstant gehalten wurden.

Unter klinischen Bedingungen ist zu beobachten, dass Isofluran das Herzzeitvolumens (HZV) senkt und dadurch die gemischt-venöse Sättigung beeinflusst wird (Eisenkraft 1990). Eine Senkung des HZV bewirkt bei gleichbleibendem Sauerstoffverbrauch eine Erhöhung der  $O_2$ -Ausschöpfung ( $O_2$ -Extraktion), was wiederum zu einer Verminderung des Sauerstoffgehaltes im gemischt-venösem System führt. Da entsprechend der gesteigerten  $O_2$ -Extraktionsrate der Sauerstoffgehalt des gemischt-venösen Blutes sinkt, das dem arteriellen Blut ohne Oxygenierung zugeführt wird, nimmt der gegebene Shunt bei erniedrigtem HZV an Größe zu. Dies wiederum führt zu einer weiteren Senkung des arteriellen Sauerstoffpartialdruckes (Kelman et al. 1967, Van Aken und Lawin 1981). Der gleiche Effekt ist bei erhöhtem Sauerstoffverbrauch, z.B. durch exzessive Stimulation des sympathischen Nervensystems, Hyperthermie oder Zittern, zu beobachten (Benumof 1991). Eine Erhöhung des HZV bewirkt eine Zunahme des pulmonalarteriellen Druckes, was wiederum die Fähigkeit der Lungengefäße zur Vasokonstriktion mindert.



Die Hemmung der Vasokonstriktion führt zu einer Zunahme des Shunts. Eine Erhöhung des HZV kann also über eine Zunahme des pulmonalarteriellen Druckes eine Vergrößerung des Shunts und damit eine verminderte Oxygenierung bewirken (Benumof 1991). Daraus resultiert die Veränderung des pulmonal vaskulären Widerstands und konsekutiv die des pulmonalen Shuntflusses, das sich im Endeffekt wieder auf die Oxygenierung auswirkt. Mit HZV eng verbunden kann auch der gemischt-venöse Sauerstoffpartialdruck ( $PvO_2$ ) die HPV beeinflussen. Bei normoxischen Alveolen ist die Alveolarsauerstoffspannung der vorherrschende Modulator der HPV, bei hypoxischen Alveolen moduliert die Sauerstoffspannung des gemischt venösen Bluts die HPV und somit die regionale Perfusion. Je höher der  $PvO_2$  in der hypoxischen Lunge desto höher seine Perfusion. (Domino et al. 1983). Die Wirkung von Isofluran auf die Perfusion ist somit einerseits von seiner direkten Wirkung auf die HPV und andererseits durch seine hämodynamische Wirkung auf HZV und  $PvO_2$  bestimmt. Eine theoretische Erwartung, mit einer Stärkung der HPV durch Cyclooxygenasehemmung die Perfusion der nichtbeatmeten Lunge und somit die Oxygenierung beeinflussen können, ist gerechtfertigt.

Unsere gemessenen  $PaO_2$ -Werte waren in beiden Gruppen während ZLV im Mittel um 400 mmHg und während ELV 216 mm Hg. Unter der Voraussetzung normaler Bedingungen von Kreislauf (mittlerer arterieller Druck und Herzfrequenz) und Ventilation sind die Ausgangswerte für den  $PaO_2$  als realistisch anzusehen. Die festgestellten Kreislauf- und Ventilationsparameter in beiden Gruppen unterschieden sich zu keinem Messzeitpunkt signifikant. Man kann davon ausgehen, dass bereits durch die Narkoseeinleitung, Intubation und insbesondere durch die Bedingungen der Beatmung – auch in Rückenlage und ZLV – mit einer gewissen Erhöhung des intrapulmonalen Shunts zu rechnen ist. Mit der hier verwendeten  $FiO_2$  von 1,0 ist bei den gemessenen  $PaO_2$ -Werten um 400 mmHg von etwa 10% zu kalkulieren, was plausibel erscheint. Der darauf folgende Ausschluss der zu operierenden Lunge von der Ventilation und die Fortführung der Narkose unter Beatmung nur einer Lunge, führte erwartungsgemäß zum signifikanten Abfall der  $PaO_2$ -Werte als Zeichen der eingeschränkten Oxygenierung unter ELV. Bei ELV steigert sich der Shunt auf 35 – 40%. Damit ist die Sauerstoffversorgung bedroht, wenn schließlich auch unter Ventilation mit einer  $FiO_2$  von 1,0 der  $PaO_2$  kritisch abfällt (Triantafillou und Benumof et al. 2003). Unter den oben gegebenen Voraussetzungen kann bei den erhobenen mittleren  $PaO_2$ -Werten und einer stabilen Kreislaufsituation ebenfalls erwartungsgemäss von einer Erhöhung des intrapulmonalen Shunts auf Werte zwischen 20 – 30% (Malmkvist 1989) ausgegangen werden.

Insgesamt gesehen liegen die ermittelten Werte für die Oxygenierung unter ELV mit einer  $\text{FiO}_2$  von 1,0 mit einem durchschnittlichem  $\text{PaO}_2$  über 216 mm Hg höher als vermutet. Unter Voraussetzung der als Grenze einer möglichen Hypoxämie angegebenen Werte von 58 – 62 mmHg ist diesbezüglich der Patientenanteil in der vorliegenden Studie vergleichbar gering, da nach anderen Studien bei 5 – 10% der Patienten unter ELV mit einer  $\text{FiO}_2$  von 1,0 mit einer Hypoxämie gerechnet werden kann (Schwarzkopf et al. 2001). Da jedoch Lagerung, Anästhesie- und Operationsverfahren standardisiert waren, haben diese Faktoren, die das pulmonale Shuntvolumen beeinträchtigen können, die Therapie- und Kontrollgruppe gleichermaßen beeinflusst.

Ein weiterer Faktor, welcher die HPV beeinflussen kann ist der gemischt-venöse Sauerstoffpartialdruck ( $\text{SvO}_2$ ). Der Mechanismus der Inhibition der HPV bei hohem  $\text{SvO}_2$  beruht wahrscheinlich auf einer Rückdiffusion von Sauerstoff, das zur Folge hat, dass die Sauerstoffspannung entweder der Gefäße oder der interstitiellen oder der alveolären Räume über die HPV-Schwelle gesteigert wird (Domino et al. 1983). Liegt ein niedriger gemischt-venöser Sauerstoffpartialdruck vor, sinkt die alveoläre Sauerstoffspannung im normoxischen Kompartiment auf ein Niveau, das ausreicht, um eine HPV in der mutmaßlich „normoxischen“ Lunge zu bewirken. Die HPV in der „normoxischen“ Lunge steht mit der HPV in der ursprünglich hypoxischen Lunge in Konkurrenz und gleicht diese aus. Dies bewirkt, dass keine Umleitung des Blutflusses von der offensichtlich stärker hypoxischen Lunge mehr stattfindet (Benumof et al. 1981, Pease and Benumof 1982).

In unserer Studie kann man von einer vollen Ausprägung der HPV während der 30 min Beobachtungszeit ausgehen. Mit der arteriellen Blutgasanalyse während ELV wurde erst dann begonnen, als sich ein respiratorisches Gleichgewicht („steady state“) sicher unter ELV ausgebildet hatte. Die erste Reaktion auf eine Hypoxie ist ein initialer, steiler Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes. Dieser geht mit einer inhomogenen Verteilung der Perfusion und somit mit einer verminderten Anpassung an die regionale Ventilation einher. Diese erste Phase der HPV dauert nur wenige Minuten und es folgt eine langsame Abnahme des pulmonalarteriellen Druckes. In der zweiten Phase der HPV steigt der pulmonalarterielle Druck langsam wieder an und erreicht einen Plateauwert, der über Stunden stabil bleibt. Dies geschieht nicht als eine langsame Annäherung an den Plateauwert sondern geschieht in einer Wellenbewegung, was Sheehan et al. (1992) mittels kontinuierlicher Aufzeichnung der Durchblutung des hypoxischen Lungenlappens belegen konnte.

In dieser Phase passt sich die Perfusion der Ventilation an, so dass das Ventilations-Perfusions-Verhältnis dem unter normoxischen Bedingungen entspricht (Cutaia and Rounds 1990, Melsom et al. 1999). Somit kann angenommen werden, dass die HPV voll ausgeprägt war und sich in der zweiten Phase in einem stabilen Plateau befand und die Versuche zur Verbesserung der Oxygenierung unter ELV über eine effektive perioperativen Cyclooxygenasehemmung in der vorliegenden Arbeit unter stabilen Ausgangsbedingungen stattfanden.

Es liegt natürlich nahe zu behaupten, dass Ibuprofen per se keinen Einfluss auf die HPV und somit auf die pulmonale Perfusion hat. Diese Annahme ist allerdings eher unwahrscheinlich. Marshall et al. (1987) und Murray et al. (1996) konnten in ihren tierexperimentellen Untersuchungen eindrucksvoll zeigen, dass Ibuprofen bzw. Indometazin als Cyclooxygenaseinhibitoren einen nachweisbaren Effekt auf die HPV ausüben. Die Wirkung von Ibuprofen als Vasokonstriktor in der Lungenstrombahn wurde als Nebeneffekt zur prophylaktischen Therapie eines persistierenden fetalen Ductus arteriosus auch bei Menschen beobachtet. Bei der medikamentösen Behandlung eines persistierenden Ductus arteriosus bei Früh- und Neugeborenen wird durch Gabe von Ibuprofen oder Indometazin der gefäßerweiternde Effekt von Prostaglandin E<sub>2</sub> antagonisiert. Möglicherweise führt deren prophylaktische Applikation in den ersten 24 Lebensstunden bei noch intermediär persistierender fetaler Zirkulation zu einem Anstieg des pulmonalarteriellen Druckes. Gournay et al. (2002) konnten in ihrer Untersuchung über die prophylaktische Behandlung des persistierenden fetalen Ductus arteriosus mit Ibuprofen diesen Effekt bestätigen. Dort kam es vereinzelt nach Gabe von Ibuprofen zur pulmonalen Hypertonie mit Hypoxämie. Gestützt wird diese Vermutung von Gavrisiuk et al. (1989). In einer klinischen Arbeit untersuchte er den hämodynamischen Effekt von Ibuprofen bei Patienten mit manifestem pulmonalarteriellern Bluthochdruck. Es zeigte sich ein signifikanter Druckanstieg im rechten Ventrikel nach Ibuprofengabe. Diese Untersuchung lässt den Schluss zu, dass die vasoaktive Wirkung von Ibuprofen auf eine Inhibition von Prostacyclin und Prostaglandin E<sub>2</sub> beruht und seine Wirksamkeit auf den pulmonalen Strombahn nicht nur im Tierversuch sondern auch bei Menschen zu beobachten ist.

In Anbetracht der fehlenden Wirkung einer Cyclooxygenasehemmung auf die Oxygenierung und indirekt auf die Hypoxämie während ELV bei Patienten müssen wir Conacher (2000) zitieren: Er behauptet, dass die Ursachen einer Hypoxämie während ELV in der Routine der Thoraxanästhesie primär nicht die unmittelbare Folge eines Versagens der HPV auf komplexer biochemischer Ebene (z. B. die Modulation der HPV durch Anästhetika oder Cyclooxygenaseprodukte) ist. Für die Genese der Hypoxämie bei der Umstellung von Zwei-Lungen-Ventilation auf ELV sind eher präoperativ bestehende Vorerkrankungen und intraoperativ auftretende Faktoren (Lagerung, Tubusposition, Sekretstau, Beatmungsprobleme) entscheidend, die sich durch einfache korrigierende Interventionen des Anästhesisten beheben lassen.

## Literaturverzeichnis

Abe K, Shimizu T, Takashina M, Shiozaki H, Yoshiya I. 1998. The effects of propofol, isoflurane and sevoflurane on oxygenation and shunt fraction during one-lung ventilation. *Anesth Analg*, 87: 1164-1169.

Acker HE, Dufau E, Huber J, Sylvester D. 1989. Indications to an NADPH oxidase as a possible PO<sub>2</sub> sensor in the rat carotid body. *FEBS Lett*, 256:75-78.

Alliaume B, Coddens J, Deloof T. 1992. Reliability of auscultation in positioning of double-lumen endobronchial tubes. *Can J Anaesth*, 39:687-690.

Baraka AS, Taha SK, Yaacoub CI. 2003. Alarming hypoxemia during one-lung ventilation in a patient with respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Can J Anaesth*, 50:411-414.

Bardoczky GI, Szegedi L, d'Hollander AA, Moures JM, de Francquen P, Yernault JC. 2000. Two-lung and one-lung ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: The effects of position and FiO<sub>2</sub>. *Anaesth Analg*, 90:35-40.

Barrow SE, Dollery CT, Heavey DJ, Hickling NE, Ritter JM, Vial J. 1986. Effect of vasoactive peptides on prostacyclin synthesis in man. *Br J Pharmac*, 87:243-247.

B'chir A, Mebazaa A, Losser Mr, Romieu M, Payen D. 1998. Intravenous almitrine bismesylate reversibly induces lactic acidosis and hepatic dysfunction in patients with acute lung injury. *Anesthesiology*, 89:823-830.

Beck DH, Doepfmer UR, Sinemus C, Bloch A, Schenk MR, Kox WJ. 2001. Effects of sevoflurane and propofol on pulmonary shunt fraction during one-lung ventilation for thoracic surgery. *Br J Anaesth*, 86:38-43.

Benumof JL, Wahrenbrock EA. 1975. Local effects of anaesthetics on regional hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Anesthesiology*, 43:525-532.

Benumof JL, Wahrenbrock EA. 1977. Dependency of hypoxic pulmonary vasoconstriction on temperature. *J Appl Physiol*, 42:56-58.

Benumof JL, Pirlo AF, Johanson I, Trousdale FR. 1981. Interaction of  $p\text{vO}_2$  with  $p\text{AO}_2$  on hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol*, 51:871-874.

Benumof JL. 1985. One-lung ventilation and hypoxic pulmonary vasoconstriction: implications for anesthetic management. *Anesth Analg*, 64:821-833.

Benumof JL. 1991. *Anästhesie in der Thoraxchirurgie*. Stuttgart, New York: Gustav Fischer Verlag.

Bjertnaes LJ, Hauge A, Kriz M. 1980. Hypoxia-induced pulmonary vasoconstriction: effects of fentanyl following different routes of administration. *Acta Anaesth Scand*, 24:53-57.

Bindslev L, Jolin-Carlsson A, Santesson J, Gottlieb I. 1985. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in man: effect of hyperventilation. *Acta Anaesthesiol Scand*, 29:547-551.

Bjertnaes LJ. 1977. Hypoxia induced vasoconstriction in isolated lungs exposed to injectable or inhalation anesthetics. *Acta Anaesth Scand*, 21:133-147.

Bönner G, Rahn KH. 1989. *Prostazyklin und Hypertonie*. 2. erw. Aufl. Heidelberg: Springer Verlag.

Bönner G, Preis S, Schunk U, Iwersen D. 1989. Hemodynamic effects of kinins and their role in blood pressure regulation. In: Fritz H, Schmidt I, Dietze G, eds. *The kallikrein-kinin-system in health and disease*. Braunschweig: Limbach Verlag, 79-69.

Bönner G, Preis S, Schunk U, Toussaint C, Kaufmann W. 1990. Hemodynamic effects of bradykinin on systemic and pulmonary circulation in healthy and hypertensive humans. *J Cardiovasc Pharmacol*, 15 (6):46-56.

Bönner G, Preis S, Schunk U, Wagmann M, Chrosch R, Toussaint C. 1992. Effect of bradykinin on arteries and veins in systemic and pulmonary circulation. *J Cardiovasc Pharmacol*, 20 (9):21-27.

Bönner G, Schunk U, Preis S, Wambach G, Toussaint T. 1989. Effect of bradykinin on systemic and pulmonary hemodynamics in the human. *Klin Wochenschr*, 67(21):1085-95.

Boldt J, Müller M, Uphus D, Padberg W, Hempelmann G. 1996. Cardiorespiratory changes in patients undergoing pulmonary resection using different anesthetic management techniques. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 10:854-859.

Brimioulle S, Lejeune P, Vachiery JL, Leeman M, Melot C, Naeije R. 1990. Effects of acidosis and alkalosis on hypoxic pulmonary vasoconstriction in dogs. *Am J Physiol*, 258:347-353.

Brinkmann A, Seeling W, Wolf C, Kneitingner E, Vogeser F, Rockemann M, Brückner U, Radermacher P, Büchler M, Georgieff M. 1997. The impact of prostanoids on Pulmonary gas exchange during abdominal surgery with mesenteric traction. *Anesth Analg*, 85:274-280.

Burghuber OC. 1987. Nifedipine attenuates acute hypoxic pulmonary vasoconstriction in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*, 52:86-93.

Campos JH, Reasoner DK, Moyers JR. 1996. Comparison of a modified double-lumen endotracheal tube with a single-lumen tube with enclosed bronchial blocker. *Anesth Analg*, 83:1268-1272.

Campos JH, Gomez MN. 2002. Right-sided double-lumen endotracheal tubes should be routinely used in thoracic surgery. *Cardiothorac Vasc Anesth*, 16:246-248.

Capan LM, Turndorf H, Patel C, Ramanathan S, Acinapura A, Chalon J. 1980. Optimization of arterial oxygenation during one-lung anesthesia. *Anesth Analg*, 59:847-851.

Carlsson AJ, Hedenstierna G, Bindslev L. 1987. Hypoxia –induced vasoconstriction in human lung exposed to enflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 31:57-62.

Carlsson AJ, Hedenstierna G, Bindslev L. 1987. Hypoxia –induced vasoconstriction in human lung exposed to isoflurane anaesthesia. *Anesthesiology*, 66:312-316.

Chandel NS, Maltepe E, Goldwasser E, Mathieu CE, Simon MC, Schumacker PT. 1998. Mitochondrial reactive oxygen species trigger hypoxia-induced transcription. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 95:11715-11720.

Chen TL, Ueng TH, Huang CH, Chen CL, Huang FY, Lin CJ. 1996. Improvement of arterial oxygenation by selective infusion of prostaglandin E1 to ventilated lung during one-lung ventilation. *Acta Anaesthesiol*, 40:7-13.

Chen TL, Lee TY, Wang MJ, Lee JM, Lee YC, Chu SH. 1996. Endothelin-1 concentrations and optimisation of arterial oxygenation and venous admixture by selective pulmonary artery infusion of prostaglandin E1 during thoracotomy. *Anaesthesia*, 51:422-426.

Cheung PY, Barrington KJ. 2001. The effects of dopamine and epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in hypoxic anesthetized piglets. *Crit Care*, 5:158-166.

Clark MA, Bomalaski JS, Conway TM, Wartell J, Crooke ST. 1986. Differential effects of aspirin and dexamethason on phospholipase A2 and C activities and arachidonic acid release from endothelial cells in response to bradykinin and leukotriene D4. *Prostaglandins*, 32(5):703-8.

Conacher ID. 2000. Time to apply Occam's razor to failure of hypoxic pulmonary vasoconstriction during one lung ventilation. *Br J Anaesth.*, 84 (4):434-436

Crystal, RG, West JB. eds. 1991. *The Lung*. New York: Raven Press.

Cutaia M, Rounds. 1990. Hypoxic pulmonary vasoconstriction. Physiologic significance, mechanism and clinical relevance. *Chest*, 97:706-718

Dalibon N, Moutafis M, Lin N, Law-Koune JD, Monsel S, Fischler M. 2004. Treatment of hypoxemia during one-lung ventilation using intravenous almitrine. *Anesth Analg*, 98:590-594.

Daoud FS, Reeves JT, Schaefer JW. 1972. Failure of hypoxic pulmonary vasoconstriction in patients with liver cirrhosis. *J Clin Invest*, 51:1076-1080.

D'Oliveira M, Sykes MK, Chakrabarti MK, Orchard C, Keslin J. 1981. Depression of hypoxic pulmonary vasoconstriction by sodium nitropusside and nitroglycerin. *Br J Anaesth*, 53:11-18.



Domino KB, Wetstein L, Glasser SA, Lindgren L, Marshall C, Harken A, Marshall BE. 1983. Influence of mixed venous oxygen tension (PvO<sub>2</sub>) on blood flow to atelectatec lung. *Anaesthesiology*, 59:428-434.

Domino KB, Eisenstein BL, Tran I, Hlastala MP. 1993. Increased pulmonary perfusion worsens ventilation-perfusion-matching. *Anesthesiology*, 79: 817-826.

Dumas M, Dumas JP, Rochette L, Advenier c, Giudicelli JF. 1996. Comparison of the effects of nicorandil, pinacidil and nitroglycerin on hypoxic and hypercapnic pulmonary vasoconstriction in the isolated perfused lung of rat. *Br J Pharmacol*, 117:633-638.

Eisenkraft JB. 1990. Effects of anesthetics on the pulmonary circulation. *Br J Anaesth*, 65:63-78.

Feletou M, Vanhoutte PM. 1999. The alternative: EDHF. *J Mol Cell Cardiol*, 31 (1):15-22.

Fishman AP. ed. 1998. Pulmonary diseases and disorders. Second edition. McGraw-Hill Book-Company.

Fishman AP. 1976. Hypoxia on the pulmonary circulation. *Circ Res*, 38:221-231.

Fitzmaurice BG, Brodsky JB. 1999. Airway rupture from double-lumen tubes. *Cardiothorac Vasc Anesth*, 13:322-329.

Forth W, Henschler D, Rummel W, Starke K. 1992. In: *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie*, Sechste Auflage. Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich, BI-Wissenschaftsverlag, 316–318.

Furchgott RF, Zawadzki JV. 1980. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholin. *Nature*, 288 (5789):373-376.

Furman WR, Summer WR, Kennedy PP, Silvester JT. 1982. Comparison of the effects of dobutamine, dopamine and isoproterenol on hypoxic pulmonary vasoconstriction in the pig. *Crit Care Med*, 10:371-374.

Gavrishiuk VK, Morozova NA, Iachnik AI, Morskaia ND. 1989. The effect of ibuprofen on the hemodynamics of the lesser circulation in patients with pulmonary hypertension. *Probl Tuberk*, 1:37-41.

Georgopoulos D, Walker S, Anthonisen NR. 1989. Increased chemoreceptor output and ventilatory response to sustained hypoxia. *J Appl Physiol*, 67:1157-1163.

Gibbs JM, Johnson H. 1978. Lack of the effect of morphine and buprenorphine on hypoxic pulmonary vasoconstriction in isolated perfused cat lung and the perfused lobe of the dog lung. *Br J Anaesth*, 50:1197-1201.

Glasser SA, Domino KB, Lindgren L, Parcella P, Marshall C, Marshall BE. 1983. Pulmonary blood pressure and flow during atelectasis in the dog. *Anesthesiology*, 58:225-231.

Goodman L, Gilman AG. 1999. *Pharmakologische Grundlagen der Arzneimitteltherapie*, Neunte Auflage. London, McGraw Hill, 609-32.

Gournay V, Savagner C, Thiriez G, Kuster A, Roze JC. 2002. Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants. *Lancet*, 359 (9316):1486-1488.

Graham R, Skoog C, Macedo W, Carter J, Oppenheimer L, Rabson J, Goldberg HS. 1983. Dopamine, dobutamine and phentolamine effects on pulmonary vascular mechanics. *J Appl Physiol*, 54:1277-1283.

Grimminger FN, Weissmann N, Spriestersbach R, Becker E, Rousseau S, Seeger W. 1995. Effects of NADPH oxidase inhibitors on hypoxic vasoconstriction in buffer-perfused rabbit lungs. *Am. J. Physiol*, 268:747-752.

Groh J, Kuhnle GEH, Ney L, Sckell A, Goetz AE. 1995. Einfluß von Beatmung, Thorakotomie und Ein-Lungen-Ventilation auf die intrapulmonale Perfusionsverteilung. *Anaesthesist*, 44:319-327.

Grover RF. 1985. The fascination of hypoxic lung. *Anesthesiology*, 63:580-582.

Hamberg M, Samuelsson B. 1976. Role of endoperoxides in the biosynthesis and action of prostaglandins. In: Robinson H and Vane JR, eds. Prostaglandin synthetase inhibitors. New York, Raven Press, 107:107-119.

Hatch D. 1966. Ventilation and arterial oxygenation during thoracic surgery. *Thorax*, 21:310-315.

Hedenstierna G, Reber A. 1996. Manipulating pulmonary blood flow during one-lung anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand*, 40:2-4.

Hillier SC, Graham JA, Hanger CC, Godbey PS, Glenny RW, Wagner Jr WW. 1993. Hypoxic vasoconstriction in pulmonary arterioles and venules. *J Appl Physiol*, 82:1084-1090.

Ho AMH, Ling E. 1999. Systemic air embolism after lung trauma. *Anesthesiology*, 90:564-575.

Inoue H, Shohtsu A, Ogawa J, Kawada S, Koide S. 1982. New device for one-lung anesthesia: endotracheal tube with movable blocker. *Thorac Cardiovasc Surg*, 83:940-941.

Ishibe Y, Gui X, Uno H, Shiokawa Y, Umeda T, Suekane K. 1993. Effect of sevoflurane on hypoxic pulmonary vasoconstriction in isolated rabbit lungs. *Anesthesiology*, 79:1348-1353.

Janssens SP, Bloch KD, Nong Z, Gerard RD, Zoldhelyi P, Collen D. 1996. Adenoviral-mediated transfer of the human endothelial nitric oxide synthase gene reduces acute hypoxic pulmonary vasoconstriction in rats. *J Clin Invest*, 98:317-324.

Johnson D, Hurst T, Mayers I. 1992. Insufflated halothane increases venous admixture less than nitroprusside in canine atelectasis. *Anesthesiology*, 77:301-308.

Jolin A, Bjertnæs L. 1991. Hypoxic pulmonary vasoconstriction in the adult respiratory distress syndrom. *Acta Anaesthesiol. Scand*, 35 (S):40-54.

Kaplan JA, Slinger PD, eds. 2003. *Thoracic Anesthesia*, Third Edition. Philadelphia: Churchill Livingstone.

Karzai W, Haberstroh J, Priebe HJ. 1999. Effects of desflurane and propofol on arterial oxygenation during one-lung ventilation in the pig. *Anesth Analg*, 89:215-217.

Kashimura O, Sakai A. 1995. Lung cyclic nucleotids in exercise trained rats attenuate hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Lung*, 173:363-372.

Kellow NH, Scott AD, White SA, Feneck RO. 1995. Comparison of the effects of propofol and isoflurane anaesthesia on right ventricular function and shunt fraction during thoracic surgery. *Br J Anaesth*, 75:578-582.

Kelman GR, Nunn JF, Prys-Roberts C, Greenbaum R. 1967. The influence of cardiac output on arterial oxygenation: a theoretical study. *Br J Anaesth*, 39:450-458.

Kerr J, Smith AC, Prys-Roberts C, Meloche R. 1973. Observation during endobronchial anaesthesia. Ventilation and carbon dioxide clearance. *Br J Anaesth*, 45:159-167.

Klein U, Karzai W, Bloss F, Wohlfarth M, Gottschall R, Fritz H, Gugel M, Seifert A. 1998. Role of fiberoptic bronchoscopy in conjunction with the use of double-lumen tubes for thoracic anesthesia. *Anesthesiology*, 88:346-350.

Knüttgen D, Zeidler D, Vorweg M, Doehn M. 2001. Einseitige High Frequency Jet Ventilation als Ergänzung der Einlungenbeatmung bei thoraxchirurgischen Eingriffen. *Anaesthesist*, 50:585-589.

Kozlowski, RZ. 1995. Ion channels, oxygen sensation and signal transduction in pulmonary arterial smooth muscle. *Cardiovasc. Res*, 30:318-325.

Lauble M, Diot F. 1972. A pharmacological study of the respiratory stimulant action of S 2620. *Journal of Pharmacology*, 3:363-374.

Lawler PGP, Nunn JF. 1984. A reassessment of the validity of the iso-shunt graph. *Br J Anaesth*, 56:1325-1335.

Leeman M, Zegers de Beyl V, Biarent D, Maggiorini M, Mélot C, Naeije R. 1999. Inhibition of cyclooxygenase and nitric oxide synthase in hypoxic vasoconstriction and oleic acid-induced lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*, 159:1383-1390

Lennon MD, Murray PH. 1996. Attenuated hypoxic pulmonary vasoconstriction during isoflurane anesthesia is abolished by cyclooxygenase inhibition in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology*, 84:404-414.

Lewis AJ, Furst DW. eds. 1987. *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. Mechanisms and Clinical Use*. New York, Marcel Dekker.

Loehr SA, Scheeren TWL, Tarnow J. 1995. Desflurane inhibits hypoxic pulmonary vasoconstriction in isolated rabbit lungs. *Anesthesiology*, 83:552-556.

Loepky P, Scotto P, Riedel CE. 1992. Effects of acid-base status on acute hypoxic pulmonary vasoconstriction and gas exchange. *J Appl Physiol*, 72:1787-1797.

Lumb PD, Silvay G, Weinreich AI, Shiang H. 1979. A comparison of the effects of continuous ketamine infusion and halothane on oxygenation during one-lung anaesthesia in dogs. *Can Anaesth Soc J*, 26:394-401.

Malmkvist G. 1989. Maintenance of oxygenation during one-lung ventilation. Effect of intermittent reinflation of the collapsed lung with oxygen. *Anaesth Analg*, 68:763-766.

Marin JLB, Orchard C, Chakrabarti MK, Sykes MK. 1979. Depression of hypoxic pulmonary vasoconstriction in the dog by dopamine and isoprenaline. *Br J Anaesth*, 51:303-312.

Marshall C, Marshall BE. 1983. Influence of perfusate pO<sub>2</sub> on hypoxic pulmonary vasoconstriction in rats. *Circ Res*, 52:691-696.

Marshall C, Marshall BE. 1983. Site and sensitivity for stimulation of hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol*, 55:711-716.

Marshall C, Lindgren L, Marshall BE. 1984. Effects of halothane, enflurane and isoflurane on hypoxic pulmonary vasoconstriction in rat lungs in vitro. *Anesthesiology*, 60:304-308.

Marshall C, Kim SD, Marshall BE. 1987. The actions of halothane, ibuprofen and BW755C on hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Anesthesiology*, 66 (4):537-542

- Marshall C, Mamary AJ, Verhoven AJ, Marshall BE. 1996. Pulmonary artery NADPH-oxidase is activated in hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 15:633-644.
- McGiff JC, Itskovitz HD, Terragno A, Wong YK. 1976. Modulation and mediation of the actions of the renal kallikrein-kinin system by prostaglandins. *Fed Proc*, 35:175-180.
- Melsom MN, Flatebo T, Nicolaysen G. 1999. Hypoxia and hyperoxia both transiently affect distribution of pulmonary perfusion but not ventilation in awake sheep. *Acta Physiol Scand*, 166:151-158.
- Monaco JA, Burke-Wolin T. 1995. NO and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> mechanisms of guanylate cyclase activation in oxygen-dependent responses of rat pulmonary circulation. *Am. J. Physiol*, 268:L546-L550.
- Moncada S, Gryglewski R, Bunting S, Vane JR. 1976. An enzyme isolated from arteries transforms prostaglandin endoperoxides to an unstable substance that inhibits platelet aggregation. *Nature*, 263:663-665.
- Moutafis M, Liu N, Dalibon N, Kuhlman G, Fischler M. 2002. The effects of intravenous almitrine on oxygenation and hemodynamics during one-lung ventilation. *Anesth Analg*, 94:830-834.
- Naeije R, Lejeune P, Leeman M, Melot C, Closset J. 1989. Pulmonary vascular responses to surgical chemodenervation and chemical sympathectomy in dogs. *J Appl Physiol*, 66:42-50.
- Nasjletti A, Malik KU. 1979. Relationship between the kallikrein-kinin and prostaglandin systems. *Life Sciences*, 25:99-110.
- Park MK, Lee SH, Ho WK, Earm YE. 1995. Redox agents as a link between hypoxia and the responses of ionic channels in rabbit pulmonary vascular smooth muscle. *Exp. Physiol*, 80:835-542.
- Parratt JR. 1998. Nitric oxide in sepsis and endotoxaemia. *J Antimicrob Chemother*, 41 (A):31-39.

Pease RD, Benumof JL. 1982. PaO<sub>2</sub> and PvO<sub>2</sub> interaction on hypoxic pulmonary vasoconstriction. *J Appl Physiol*, 53:134-139.

Peinado VI, Santos S, Ramirez J. 2002. Response to hypoxia of pulmonary arteries in chronic obstructive pulmonary disease: an in vitro study. *Eur Respir J*, 20:332-338.

Piper PJ, Vane JR. 1971. The release of prostaglandins from lung and other tissues. *Ann N Y Acad Sci*, 180:363-385.

Rigoulet M, Fraisse L, Ouhabi R, Bernard G, Fontaine E, Leverve X. 1990. Flux-dependent increase in the stoichiometry of charge translocation by mitochondrial ATPase/ATP synthase induced by almitrine. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1018:91-97.

Rogers SN, Benumof JL. 1986. Halothane and isoflurane do not decrease paO<sub>2</sub> during one lung ventilation in intravenously anesthetized patients. *Anesth Analg*, 64:946-954.

Rounds S, McMurty I. 1981. Inhibitors of oxidative ATP production cause transient vasoconstriction and block subsequent pressor responses in rat lungs. *Circulation Research*, 48:393-400.

Scherer RW, Vigfusson G, Hultsch E, Van Aken H, Lawin P. 1985. Prostaglandin F<sub>2α</sub> improves oxygen tension and reduces venous admixture during one-lung ventilation in anesthetized paralyzed dogs. *Anesthesiology*, 62:23-28.

Schottke-Hennings H, Klippe HJ, Schmiedling B. 1989. Die Fiberbronchoskopie als Hilfsmittel zur Platzierung und Überwachung von Doppellumentuben in der Thoraxanästhesie. *Anästh Intensivther Notfallmed*, 24:327-333.

Schwarzkopf K, Klein U, Schreiber T, Preussler N, Bloos F, Helfritsch H, Sauer F, Karzai W. 2001. Oxygenation during one-lung ventilation: effects of inhaled nitric oxide and increasing levels of inspired fraction of oxygen. *Anaesth Analg*, 92:842-847.

Schwarzkopf K, Schreiber T, Preussler NP, Gaser E, Hüter L, Bauer R, Schubert H, Karzai W. 2002. Lung perfusion, shunt fraction and oxygenation during one-lung ventilation in pigs: the effects of desflurane, isoflurane and propofol. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 17:73-75.

Schweizer A, de Perrot M, Hohn L, Spiliopoulos A, Licker M. 1998. Massive contralateral pneumonia following thoracotomy for lung resection. *J Clin Anesth*, 10:678-680.

Sheehan DW, Klocke RA, Farhi L. 1992. Pulmonary hypoxic vasoconstriction: How strong? How fast? *Respir Physiol*, 87: 57-372.

Spriestersbach R, Grimminger F, Weissmann N, Walmrath D, Seeger W. 1995. On line measurement of nitric oxide generation in buffer-perfused rabbit lungs. *J. Appl. Physiol*, 78:1502-1508.

Staub NC. 1985. Site of hypoxic pulmonary vasoconstriction. *Chest*, 88 (S):240-245.

Strauf M. 2002. Modulation Bradykinin-induzierter Effekte in der pulmonalen Gefäßstrombahn durch Hemmung der NO-Synthase und Cyclooxygenase (Dissertation). Gießen: Justus-Liebig-Universität.

Sykes MK, Hurtig JB, Tait AR, Chakrabarti M. 1977. Reduction of hypoxic pulmonary vasoconstriction in the dog during administration of nitrous oxide. *Br J Anaesth*, 49:301-306.

Sylvester JT, Gottlieb JL, Rock P, Wetzel RC. 1986. Acute hypoxic responses. In: Bergofsky EH. ed. *Abnormal pulmonary circulation*. Churchill: Livingstone, 127-165.

Tadic A. 2001. Untersuchungen zur Beteiligung von NADPH-Oxidasen und reaktiven Sauerstoffspezies an den Mechanismen der hypoxischen pulmonalen Vasokonstriktion im isolierten Organmodell (Dissertation). Gießen: Justus-Liebig-Universität.

Tamayo L, Lopez-Lopez JR, Castaneda J, Gonzales C. 1997. Carbon monoxide inhibits pulmonary vasoconstriction in rats by a cGMP-independent mechanism. *Pflügers Arch*, 434:698-704.

Triantafyllou AN, Benumof JL, Lecomte HS. 2003. Physiology of the lateral decubitus position, the open chest and one-lung ventilation. In: Kaplan JE, Slinger PD, eds. *Thoracic Anesthesia*. 3rd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 71-94.

Van Aken H, Lawin P. 1981. Der Einfluß des Herzzeitvolumens auf die arterielle Oxygenation. *Anästhesiologie Intensivther Notfallmed*, 16:239-241.



Van Keer L, Van Aken H, Vandermeersch E, Vermaut G, Lerut T. 1989. Propofol does not inhibit hypoxic pulmonary vasoconstriction in humans. *J Clin Anesth*, 1:284-288.

Vane JR, Ferreira SH. 1976. Interactions between bradykinin and prostaglandins. In: Pisano JJ and Austen KF, eds. *Fogarty international Center Proceedings*. Washington, 27:255-266.

Von Dossow V, Welte M, Zaune U, Martin E, Walter M, Rückert J, Kox WJ, Spies C. 2001. Thoracic epidural anesthesia combined with general anesthesia: the preferred anesthetic technique for thoracic surgery. *Anesth Analg*, 92:848-854.

Von Euler US, Liljestrand G. 1949. Observations on the pulmonary arterial blood pressure in the cat. *Acta Physiol Scand*, 12:301-319.

Watanabe S, Noguchi E, Yamada S, Hamada N, Kano T. 2000. Sequential of arterial oxygen tension in the supine position during one-lung ventilation. *Anaesth Analg*, 2000, 90:28-34.

Weibel ER, Taylor CR. 1988. Design and structure of the human lung. In: Fishman AP. ed. *Pulmonary diseases and disorders*. Second edition. New York: McGraw-Hill Book Company, 11-60.

Weinreich AI, Silvay G, Lumb PD. 1980. Continuous ketamine infusion for one-lung anaesthesia. *Can J Anaesth*, 27:485-490.

Weir EK, Archer SL. 1995. The mechanisms of acute hypoxic pulmonary vasoconstriction: two tale of two channels. *FASEB J*, 9:183-189.

Weir EK, Lopez-Barneo J, Buckler KJ, Archer SL. 2005. Mechanisms of disease: acute oxygen-sensing mechanisms. *N Engl J Med*, 353:2042-2055.

Weissmann N, Seeger W, Conzen J, Kiss L, Grimminger F. 1998. Effects of arachidonic acid metabolism on hypoxic vasoconstriction in rabbit lungs. *Eur J Pharmacol*, 356:231-237.

Zhang H, Gaginella TS, Chen X, Cornwell DG. 1991. Action of bradykinin at the cyclooxygenase step in prostanoid synthesis through the arachidonic acid cascade. *Agents and Actions*, 34 (3-4):397-404.

Zhang H, Kaseki H, Davis WB, Whisler RL, Cornwell DG. 1989. Mechanisms for the stimulation of prostanoid synthesis by cyclosporine A and bacterial lipopolysaccharide. *Transplantation*, 47:864-71.

## **Danksagung**

Ich bedanke mich herzlich bei allen Personen, die mich bei dieser Arbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. W. Karzai für die Überlassung des Dissertationsthemas und für die wertvolle inhaltlich-fachliche Betreuung bei der Anfertigung dieser Arbeit. Sein freundliches Wesen sowie seine ständige Ansprechbarkeit bei auftretenden Fragen und seine unermüdliche Motivation in schwierigen Phasen trugen maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit bei.

Ich danke Herrn Dr. med. Enrico Schnabel für die tatkräftige Unterstützung und wertvolle Mitarbeit während des praktischen Teils der Arbeit.

Ich danke Herrn Dr. med. Gerald Seelig, ärztlicher Leiter (im Ruhestand) der Labor- und Hygienemedizin der Zentralklinik Bad Berka GmbH für die laborchemische Auswertung der Referenz-Proben.

Außerdem danke ich allen Mitarbeitern der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin der Zentralklinik Bad Berka GmbH für die ständige Unterstützung bei der Erfassung des umfangreichen Datenmaterials.

Für ihre Geduld, ihr Verständnis und für ihre Unterstützung danke ich meiner lieben Familie und meinen lieben Eltern.

## **Ehrenwörtliche Erklärung**

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Person bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt hat:

Auswahl des Themas und Auswertung des Materials:

Priv.-Doz. Dr. med. W. Karzai, Chefarzt der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin der Zentralklinik Bad Berka GmbH

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Weimar, 25.09.2006

Dietmar Schuffert

## **Lebenslauf**

von

Schuffert, Dietmar-Hartmann

geboren am 22. Dezember 1963

in Kronstadt (Brasov)/Rumänien

## **SCHULBILDUNG**

1970 - 1976	Grundschule Borchshöher Straße in Bremen-Aumund
1976 - 1980	Gymnasium Lerchenstraße in Bremen-Aumund
1980 - 1983	Gymnasiale Oberstufe Bördestraße in Bremen-Lesum
	Abschluss: Allgemeine Hochschulreife

## **HOCHSCHULBILDUNG**

1984 - 1986	Studium der Wirtschaftswissenschaften/Uni Oldenburg
	Abschluss: Diplom-Vorprüfung
1986 - 1994	Studium der Humanmedizin/Uni Göttingen
1994	3. Abschnitt der ärztlichen Prüfung
1994 - 1996	Arzt im Praktikum im Zentralkrankenhaus Bremen-Nord
1996	Approbation als Arzt
1996 - 2002	Assistenzarzt i. W. der Zentralklinik Bad Berka GmbH
2002	Facharzt für Anästhesiologie
seit 2003	Funktionsoberarzt der Zentralklinik Bad Berka GmbH

Weimar, 26.09.2006

Dietmar Schuffert